

Consenso de la Sociedad Chilena de Infectología para el manejo de episodios de neutropenia febril en adultos y niños con cáncer

Consensus of the Chilean Society of Infectious Diseases for the management of episodes of febrile neutropenia in adults and children with cancer

Ana María Álvarez¹ (Coordinadora), Ricardo Morales² (Coordinador), Mariella Rajmakers³, Verónica Contardo⁴, Marlon Barraza⁵, Mónica Lafourcade⁶, Luisa Durán⁷, Roberto Amador⁸, Teresa Bidart⁶, Ivonne Flores², Pilar Gamba⁶, Claudio González³, Tania López², Ricardo Rabagliati⁹, María Elena Santolaya¹⁰, Cecilia Vizcaya¹¹ y Marcela Zubieta¹²

¹Hospital San Juan de Dios, Santiago.

²Fundación Arturo López Pérez, Santiago.

³Hospital Barros Luco-Trudeau, Santiago.

⁴Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, Departamento de Pediatría Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵Hospital de Niños Luis Calvo Mackenna, Santiago.

⁶Clínica Santa María, Santiago.

⁷Clínica Alemana de Valdivia.

⁸Hospital del Salvador, Santiago.

⁹Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

¹⁰Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Departamento de Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

¹¹Servicio de Pediatría, Hospital Clínico y Clínica UC, Pontificia Universidad Católica de Chile.

¹²Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés, Santiago.

Recibido: marzo de 2023

Resumen

El Comité de Infecciones en Inmunocomprometidos de la Sociedad Chilena de Infectología presenta aquí una actualización en el *Manejo de episodios de neutropenia febril en adultos y niños con cáncer*, derivado de los grandes cambios ocurridos en los últimos años en el enfrentamiento de estos pacientes. Para estos efectos, un grupo multidisciplinario desarrolló recomendaciones en relación a: su enfrentamiento inicial, exámenes de laboratorio requeridos, el tratamiento antimicrobiano inicial empírico y frente a focos infecciosos conocidos, las infecciones fúngicas invasoras y profilaxis antimicrobiana.

Palabras clave: cáncer; neutropenia febril; diagnóstico; tratamiento; profilaxis antimicrobiana; consenso.

Abstract

The Committee of Infections in Immunocompromised Patients of the Chilean Society of Infectious Diseases presents an update in the *Management of febrile neutropenia in adults and children with cancer*. It comes from the significant changes that occurred in recent years in the confrontation of these patients. For which a multidisciplinary task force group developed recommendations in relation to their initial handling, laboratory exams required, the initial empirical antimicrobial treatment and in front of known infectious focus, invasive fungal infections and antimicrobial prophylaxis.

Keywords: cancer; febrile neutropenia; diagnosis; treatment; antimicrobial prophylaxis; consensus.

Correspondencia a:

Ana María Álvarez Palma
amap54@gmail.com

Ricardo Morales Inzunza
rmoralesi@gmail.com

Objetivo

Actualizar la guía del manejo de Neutropenia Febril (NF) en adultos y niños con cáncer publicada en el año 2005 por la Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF)¹, exponiendo de forma práctica las recomendaciones con la mayor evidencia disponible surgida a partir de esa fecha.

Introducción y Metodología

La NF es una de las complicaciones más frecuentes del paciente oncológico bajo tratamiento quimioterápico, siendo la segunda causa de muerte después de la enfermedad de base, por lo que su manejo constituye una emergencia médica. El enfrentamiento de estos pacientes ha ido variando en el tiempo; estudios recientes y diversas guías internacionales, con participación de profesionales de nuestro medio, han permitido actualizar el manejo de esta complicación.

Para la redacción de este consenso, se creó un grupo multidisciplinario, constituido por los integrantes del Comité de Infecciones en Inmunocomprometidos de SOCHINF, al cual se invitaron a participar a microbiólogos y farmacéuticos clínicos, quienes en conjunto realizaron una búsqueda amplia de la literatura médica. Se enfocaron los aspectos más relevantes del enfrentamiento de estos pacientes, como son la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los episodios de NF en niños y adultos con cáncer. Tomando como referencia la Guía Clínica sobre Neutropenia febril y Cáncer elaborada en el año 2005, se realizó una búsqueda de estudios clínicos randomizados, guías clínicas publicadas por sociedades científicas desde el año 2010 en adelante, revisiones bibliográficas y sistemáticas publicados en PubMed, Cochrane Library y Epistemonikos y, en algunas situaciones, estudios observacionales, todos en idioma inglés o español. Se usaron los términos: “cáncer”, “adultos”, “niños”, “fiebre”, “neutropenia”, “diagnóstico”, “tratamiento”, “profilaxis antimicrobiana”.

Los aspectos más importantes en el enfoque de estos pacientes, se hicieron en base a preguntas para generar recomendaciones actualizadas y prácticas, las que fueron asignadas a diferentes subgrupos de los participantes.

Para el análisis de la bibliografía y el nivel de las recomendaciones se clasificó la fuerza de cada **recomendación en fuerte o débil y la calidad de la evidencia en alta, moderada o baja**, comparando las recomendaciones con el consenso nacional del año 2005.

Abreviaturas

AAP:	American Academy of Pediatrics
ADV:	adenovirus
AR:	alto riesgo
BDG:	beta-D-glucano
BGN:	bacilos gramnegativos
BLEE:	betalactamasa de espectro extendido
BR:	bajo riesgo
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
CGP:	cóceas grampositivas
CIM:	concentración inhibitoria mínima
CISNE:	Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia
CLSI:	Clinical and Laboratory Standards Institute
CMV:	citomegalovirus
CVC:	catéter venoso central
E:	especificidad
ECOG:	Eastern Cooperative Oncologic Group
EIA:	ensayo inmunoanálisis
EN:	enterocolitis neutropénica
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ETT:	ecocardiografía transtorácica
FC:	farmacocinético
FD:	farmacodinámico
FNT:	factor de necrosis tumoral
GM:	galactomanano
IAAS:	infecciones asociadas a la atención en salud
IBI:	infección bacteriana invasora
HC/HCS:	hemocultivo(s)
HEPA:	High Efficiency Particle Arresting
IFD:	inmunofluorescencia directa
IFI:	infección fúngica invasora
IGIV:	inmunoglobulina intravenosa
HICPAC:	Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee
IL-1:	interleuquina 1
IL-8:	interleuquina 8
IS:	inmunosuprimido
ITS-CVC:	infección del torrente sanguíneo asociado a CVC
ITU:	infección del tracto urinario
IV:	intravenoso
LBA:	lavado broncoalveolar
LCR:	líquido cefalorraquídeo
LEMP:	leucoencefalopatía multifocal progresiva

LLA:	leucemia linfoblástica aguda
LMA:	leucemia mieloide aguda
MASCC:	Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MSG:	Mycosis Study Group
NF:	neutropenia febril
NFAR:	neutropenia febril de alto riesgo
NFBR:	neutropenia febril de bajo riesgo
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PCR:	proteína C reactiva
PCT:	procalcitonina
PICNICC:	Predicting Infectious Complications in Children with Cancer
PINDA:	Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas
QT:	quimioterapia
RAM:	reacción adversa a medicamentos
RAMo:	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
SGV:	<i>Streptococcus</i> del grupo viridans
SLIPE:	Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica
SMD:	síndrome mielodisplásico
SNC:	sistema nervioso central
TAC:	tomografía axial computada
TLR:	toll like receptors
TPH:	trasplante de precursores hematopoyéticos
ufc:	unidad formadora de colonias
VEB:	virus de Epstein Barr
VHB:	virus de hepatitis B
VHH 6:	virus herpes humano 6
VHS:	virus herpes simplex
VPN:	valor predictor negativo
VPP:	valor predictor positivo
VVZ:	virus varicela zoster

Definiciones

- **Neutropenia:** $RAN \leq 500/mm^3$ o $\leq 1.000/mm^3$ si se predice una caída a una cifra $\leq 500/mm^3$ en las 24 o 48 h siguientes.
- **Fiebre:** Registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^\circ C$ o dos mediciones $\geq 38^\circ C$ con una separación entre ambas determinaciones de al menos una hora.
- **Neutropenia profunda:** $RAN < 100/mm^3$.
- **Neutropenia febril persistente:** Permanencia de $RAN < 500/mm^3$ y fiebre ≥ 96 h.
- **Neutropenia prolongada:** $RAN < 500/mm^3$ durante más de 7 días.
- **Neutropenia febril de alto riesgo-NFAR (niños):** Episodio de NF que cumple uno de las siguientes condiciones:
 - Diagnóstico de leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica en recaída
 - Hipotensión arterial
 - Proteína C reactiva (PCR) cuantitativa ≥ 90 mg/L
 - Los siguientes dos criterios en conjunto:
 - Número de días desde el último ciclo de quimioterapia ≤ 7
 - Recuento de plaquetas $< 50.000/mm^3$
- **Neutropenia febril de alto riesgo NFAR (adultos):** Episodio de NF que cumple uno de las siguientes condiciones:
 - Neutropenia prolongada anticipada (> 7 días de duración) y profunda (recuento absoluto de neutrófilos $[RAN] < 100$ células/ mm^3 después de la quimioterapia citotóxica) y/o condiciones médicas comórbidas significativas incluida la hipotensión arterial, neumonía, dolor abdominal de nueva aparición o compromiso de conciencia.
- **Neutropenia febril de bajo riesgo- NFBR:** Episodio de NF que no cumple las condiciones/criterios anteriores.
- **NFAR de evolución favorable a las 72 h:** Estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura $< 38^\circ C$, curva de PCR en descenso al menos en 30% por día y ausencia de nuevos focos clínicos de infección.
- **NFBR de evolución favorable a las 48 h:** Estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura $< 38^\circ C$, curva de PCR en descenso al menos en 30% por día y ausencia de nuevos focos clínicos de infección.
- **Sepsis:** Disfunción orgánica que amenaza la vida, resultante de una respuesta desregulada del hospedero a una infección.
- **Síndrome de distrés respiratorio del adulto-SDRA:** Insuficiencia respiratoria con $PaO_2/FiO_2 < 300$, asociado a opacidades pulmonares bilaterales y necesidad de soporte ventilatorio invasivo o no invasivo con PEEP/CPAP ≥ 5 cm H_2O .
- **Infección bacteriana invasora-IBI:** aislamiento de microorganismo bacteriano de un fluido corporal estéril (sangre, LCR, líquido pleural, pericárdico, articular, aspirado óseo, ascítico) o tejido profundo y/o

signos clínicos/imagenológicos asociados a reactantes de fase aguda elevados.

- **Infección fúngica invasora-IFI:** Compromiso sistémico grave, producidas por hongos tipo levaduras o filamentosos. Se clasifica, según los criterios de EORTC/MSG en:
 - **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.

Etiología y epidemiología de los episodios de neutropenia febril

Pregunta

¿Cuáles son los cambios observados en la etiología de la neutropenia febril de niños y adultos en Chile durante los últimos 15 años?

Etiología de la neutropenia febril en niños

Estudios realizados en Chile por el grupo del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), mostraron predominio de cocáceas grampositivas (CGP) sobre bacilos gramnegativos (BGN) en bacteriemias en el período 1994-1998 y en el período 2004-2009^{2,3}. En cambio, en los dos últimos estudios de vigilancia realizados por el mismo grupo se demostró una proporción semejante de BGN y CGP, con 47 y 45%, respectivamente, en el período 2012-2015^{4,5} y aumento de BGN con 49,2 y CGP 43,8% en el período 2016-2021⁶. La Tabla 1 muestra la frecuencia de microorganismos aislados de sangre en niños con cáncer y episodios de NF atendidos en los hospitales de la red PINDA, Chile, entre los años 2016 y 2021. La Figura 1 muestra la comparación de microorganismos aislados de torrente circulatorio en niños con NFAR, entre los períodos 1994-1998, 2004-2009, 2012-2015 y 2016-2021, con una disminución significativa de bacteriemias por *Staphylococcus* coagulasa negativa y *Staphylococcus aureus*, un aumento significativo de bacteriemias por *Streptococcus* del grupo viridans (SGV) y una mantención en el tiempo de *Enterobacterales* y BGN no fermentadores⁵⁻⁷.

Resistencia antimicrobiana: El análisis de resistencia antimicrobiana en los aislados del período 2016-2021⁶, al agrupar todos los *Enterobacterales*, evidencia una resistencia que, para cefotaxima, piperacilina/tazobactam, amikacina, e imipenem, fue de 36,9 - 18,2 - 8,2 y 1,4%, respectivamente. Para los BGN no fermentadores la resistencia para imipenem, ceftazidima y amikacina, fue 11,3-10,8 y 2,7%, respectivamente. La resistencia a oxacilina para *Staphylococcus* coagulasa negativa fue de 82,4% y para *S. aureus* de 10%. La resistencia a penicilina para SGV fue de 48,7%. No hubo resistencia a vancomicina en aislado alguno de *Staphylococcus* coagulasa negativa, *S. aureus* ni SGV.

Infecciones virales: Existe evidencia de la detección de virus respiratorios en muestras nasofaríngeas, en hasta 50% de los episodios de NF en niños con cáncer^{8,9}. Por otra parte, el posible rol etiológico de virus que producen infección sistémica en episodios de NF en niños, como citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (VEB) y virus herpes humano 6 (VHH6), entre otros, no ha sido estudiado de manera sistemática.

Infecciones fúngicas: Las IFI prevalentes son las provocadas por *Candida* spp, *Aspergillus* spp y otros hongos filamentosos, tales como *Fusarium* spp. y agentes de mucormicosis¹⁰⁻¹². Se sugiere considerarlas en pacientes con NFAR que persisten con fiebre y neutropenia ≥ 96 horas a pesar de ser manejados con una terapia antimicrobiana adecuada de acuerdo a la epidemiología institucional¹³.

Etiología de la neutropenia febril en adultos

Infecciones bacterianas. En un estudio prospectivo en NF de adultos en un centro universitario en Santiago, publicado en el año 2009, que incluyó 154 episodios de NF en pacientes con cáncer de órganos sólidos y cáncer hematológico, se constató hemocultivos (HCs) positivos en 30,5% de los casos, predominando BGN sobre CGP, 51% y 41%, respectivamente, siendo los agentes predominantes: *Escherichia coli*, *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*¹⁴. En cuanto al perfil de resistencia, 22,2% de los *Enterobacterales* fueron productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), 55,6% de los aislados de *Staphylococcus* coagulasa negativa resultaron resistentes a oxacilina y 50% de los aislados de *Enterococcus faecium* fueron resistentes a vancomicina con patrón vanB.

En un estudio posterior que incluyó un centro público y otro privado de Santiago en 130 pacientes adultos con cáncer hematológico, se estableció una frecuencia de NF de 0,65 por 100 días de observación, siendo mayor en leucemia aguda (LA) que en linfoma (1,31 vs. 0,25, p: 0,001)¹⁵. El factor mayormente asociado al desarrollo de NF fue LA como la patología de base. En 67 de los episodios (63,8%) se documentó infección microbiológica

Tabla 1. Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y episodios de neutropenia febril de alto riesgo, red PINDA, Chile 2016-2021

Microorganismo	Total (n) n = 329	Total (%)
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	85	25,8
<i>Escherichia coli</i>	65	19,8
<i>Pseudomonas</i> spp	37	11,2
<i>Klebsiella</i> spp	36	10,9
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativa	36	10,9
<i>Candida</i> spp*	11	3,3
<i>Enterobacter</i> spp	11	3,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	3,3
<i>Enterococcus faecium</i>	7	2,1
<i>Neisseria</i> spp	4	1,2
<i>Acinetobacter</i> spp	2	0,6
<i>Abiotrophia defectiva</i>	2	0,6
<i>Bacillus</i> spp	2	0,6
<i>Citrobacter</i> spp	2	0,6
<i>Herbaspirillum</i> spp	2	0,6
Otros **	16	4,9
Total	329	100

**Candida* spp. corresponde a *C. parapsilosis* (n = 4), *C. tropicalis* (n = 4), *C. dubliniensis* (n = 1), *C. krusei* (n = 1) y *C. lusitanae* (n = 1). **Otros: Corresponde a un hemocultivo positivo para cada uno de los siguientes microorganismos: *Aeromonas* sp., *Arthrobacter oxydans*, *Burkholderia cepacia* complejo, *Capnocytophaga sputigena*, *Granulicatella adiacens*, *Haemophilus influenzae*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Micrococcus* sp., *Moraxella* sp., *Pantoea agglomerans*, *Proteus mirabilis*, *Ralstonia insidiosa*, *Rhodotorula mucilaginosa*, *Rothia mucilaginosa*, *Salmonella enterica* sp., *Streptococcus pneumoniae*.

y/o clínicamente y en 38 episodios (36,2%) se hizo el diagnóstico de fiebre de origen desconocido. Hubo 31,4% de episodios con HCs positivos, con predominio de CGP sobre BGN (60,5 vs. 39,5%), siendo los microorganismos más frecuentes *Staphylococcus coagulasa negativa*, *E. coli*, *Streptococcus* spp. y *S. aureus* (Tabla 2)¹⁵. Datos más recientes de un hospital público en Santiago, en 137 episodios de NF de pacientes con cáncer hematológico y con tumores sólidos, mostraron identificación de algún agente en HCs en 32,1% de los casos, con predominio de BGN en 77,2%, destacando *E. coli* seguido por *K. pneumoniae* con más de 50% de bacterias BLEE (+)¹⁶.

Infecciones virales. En NF se han documentado con baja frecuencia, entre 4,8 y 8%^{14,15}.

Infecciones fúngicas. Respecto a las IFI, en los estudios señalados se han documentado frecuencias de 20 a 25,6%, con predominio de aspergilosis (80,9%) sobre candidiasis (14,2%)^{16,17}.

Tabla 2. Identificación bacteriana de 38 agentes en hemocultivos de 33 episodios de neutropenia febril en adultos en dos hospitales de la Región Metropolitana, Chile (2010-2012)

Microorganismo	Total (n) n = 38	%
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativa	11	28,9
<i>Escherichia coli</i>	8	21,0
<i>Streptococcus</i> spp	5	13,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	7,9
<i>Enterococcus faecium</i>	3	7,9
<i>Klebsiella</i> spp	2	5,2
<i>Enterobacter</i> spp	2	5,2
<i>Pseudomonas</i> sp	1	2,6
<i>Acinetobacter</i> sp	1	2,6
<i>Citrobacter</i> sp	1	2,6
<i>Corynebacterium</i> sp	1	2,6

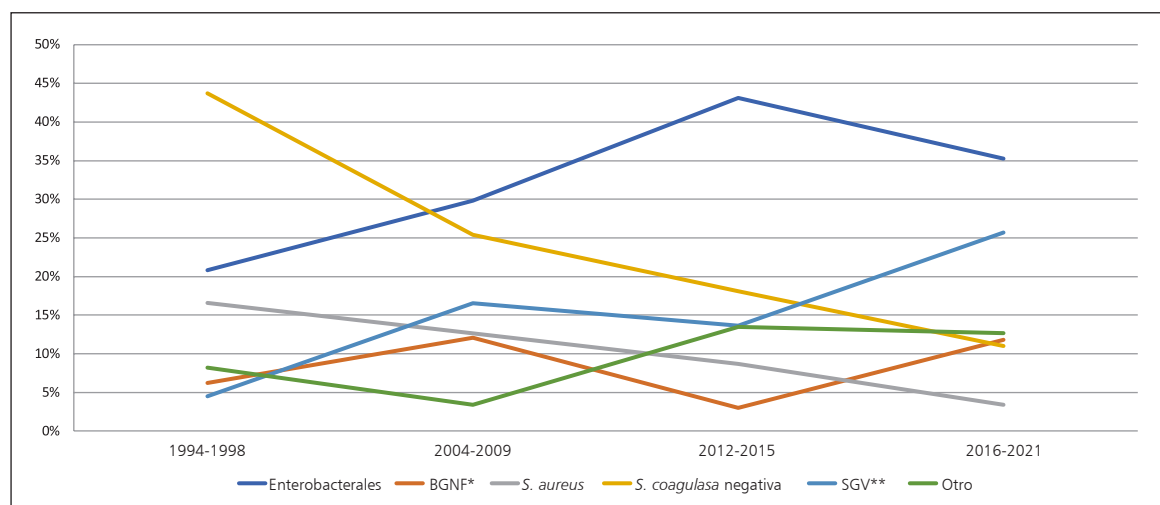


Figura 1. Frecuencia relativa de microorganismos aislados desde hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo, períodos 1994-1998, 2004-2009, 2012-2015 y 2016-2021. *BGNF: bacilos gramnegativos no fermentadores. **SGV: *Streptococcus* grupo viridans.

SECCIÓN 1

Enfrentamiento inicial de la neutropenia febril

Pregunta

¿Qué evaluación clínica dirigida, estudios de laboratorio y de imágenes son útiles para sospechar la causa del episodio de NF y guiar el tratamiento?

Evaluación clínica dirigida

La evaluación clínica de ingreso es fundamental para buscar posibles focos de infección, etiologías probables y realizar una categorización de riesgo. La anamnesis inicial debe incluir información como: tipo de enfermedad de base y quimioterapia recibida, predicción de la probable duración de la neutropenia (días), infecciones u hospitalizaciones previas, vacunas recibidas, antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles, contactos epidemiológicos, lugar de residencia, actividad laboral si corresponde, antecedentes de viajes y quimioprofilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos.

El examen físico debe evaluar la temperatura axilar, el estado general, la función respiratoria, el nivel de conciencia, estabilidad hemodinámica, u otros signos de gravedad que acompañen a la fiebre. Solo la mitad de los pacientes con NF presentará foco clínico de infección evidenciable, ya que la neutropenia condiciona una respuesta inflamatoria escasa con una semiología atípica. Para su pesquisa, el examen físico debe ser exhaustivo, con especial atención en la boca en búsqueda de mucositis, la faringe, el aparato respiratorio, el abdomen, la zona de inserción de catéter venoso central (CVC), la piel y tejidos blandos, periné, genitales externos, la región perianal y todas las áreas donde haya existido disrupción de la barrera de piel y mucosas.

Se debe poner especial atención a signos de inestabilidad hemodinámica y sepsis, ya que, de existir, deberá trasladarse rápidamente al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos, para su manejo oportuno^{1,18-22}.

Estudio inicial de laboratorio

Se recomienda una obtención oportuna de exámenes de laboratorio para iniciar precozmente la terapia antimicrobiana (menos de 60 minutos desde el ingreso del paciente). Diversos estudios han demostrado su importancia en mejorar la evolución en niños y adultos. Por cada hora de retraso en el inicio del tratamiento antimicrobiano se demostró una disminución en la sobrevida en 8%²³. Otra cohorte de pacientes con NF mostró que por cada hora de retraso en inicio de antibioterapia la mortalidad a 28 días aumentaba en 18%^{24,25}.

Al ingreso, se deben solicitar los exámenes básicos [hemograma, velocidad de eritrosedimentación, proteína

C reactiva (PCR), pruebas de función renal y hepática] y aquellos que nos permitan estratificar el riesgo de IBI, de acuerdo al protocolo vigente en cada centro.

En niños, la determinación de PCR debe ser parte de la evaluación inicial por su reconocido rol discriminatorio entre episodios de alto o bajo riesgo de IBI^{26,27}, utilizando un valor de corte de 90 mg/L²⁸. Un estudio chileno realizado en población pediátrica, identificó como factores de riesgo de sepsis, la combinación de edad > 12 años, PCR > 90 mg/L e IL-8 > 300 pg/mL medidas al ingreso y/o a las 24 horas, con un riesgo relativo de 6,7. La determinación conjunta de PCR con IL-8, fue útil en el estudio de NFAR, especialmente si estas determinaciones fueran seriadas en las primeras 24 horas del episodio²⁸. Se podrían utilizar biomarcadores como IL-8, por su rol discriminador en pacientes con riesgo inicial de sepsis y, eventualmente, otro biomarcador como procalcitonina (PCT), que ayudaría a diferenciar una infección bacteriana de no bacteriana²⁹. Sin embargo, la evidencia en relación a la determinación de PCT sérica en población pediátrica es controversial^{27,30-35}, ha sido estudiada en episodios de NF en niños con resultados aún no concluyentes.

En adultos, los biomarcadores no son recomendados para guiar el manejo de los episodios de NF debido a la falta de estudios que demuestran la utilidad y seguridad de basar las decisiones clínicas en sus resultados. Si bien se ha demostrado que los pacientes con bacteriemias presentan concentraciones plasmáticas elevadas de PCT, PCR, IL-6 y presepsina en comparación a los sin bacteriemias, el impacto del empleo de esta información en guiar el manejo de la NF no se ha aclarado. Otros factores o patologías de mayor prevalencia en adultos que en pediatría, pueden elevar la PCR restándole valor predictor positivo (VPP) a este parámetro. La PCR aumentada se ha correlacionado con mayor mortalidad, lo que no se ha demostrado con otros biomarcadores³⁶.

La exploración restante debe ser orientada según la sospecha clínica de foco infeccioso, fundamentalmente hacia el tracto respiratorio, aparato digestivo, sistema nervioso central (SNC), senos paranasales, piel y tejidos blandos, teniendo en consideración los agentes etiológicos asociados con mayor frecuencia.

Después de la publicación del consenso nacional el año 2005, existen nuevas evidencias en relación al estudio inicial para la obtención de HCs, muestra de orina (para orina completa y urocultivo), estudio radiológico de tórax^{13,19,20} y estudio de virus respiratorios especialmente en niños^{8,9,37}.

Hemocultivos

El volumen de sangre sigue siendo la variable más importante en el rendimiento de HCs para la detección de bacteriemia y fungemia en todos los grupos etarios³⁹⁻⁴³. En adultos, el rendimiento para la recuperación de agentes

patógenos es mayor en 40 ml de sangre que en 20, 30 y 10 ml. En niños, los estudios son más limitados, pero muestran lo mismo, con un rendimiento que aumenta proporcionalmente al volumen de sangre recolectado. Para recién nacidos, infantes y niños pequeños, el volumen de sangre a recolectar no debiera superar el 1% de la volemia³⁸ (Tabla 3).

Obtención de hemocultivos en pacientes adultos. El número óptimo de sets de HCs para detectar bacteriemia y fungemia es controversial⁴². En adultos, un set de HCs considera un volumen de 20 ml de sangre obtenida de una misma punción y repartida equitativamente en dos viales. Basado en la evidencia acumulada y en las nuevas guías del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)³⁸ para HCs en pacientes adultos con fiebre y neutropenia, sin CVC, se recomienda obtener 2 a 3 sets de HCs por episodio, antes del inicio de la terapia antimicrobiana y empleando estricta técnica aséptica^{19,20,36}. No se debe esperar un tiempo definido entre cada punción o el alza térmica, ya que no mejora el rendimiento de este examen, de tal modo que no debe retrasarse el inicio de la terapia antimicrobiana. Tradicionalmente se han empleado viales aeróbicos en cada set, pero estudios han demostrado beneficios empleando un vial aeróbico y uno anaeróbico, repartiendo la muestra con 10 ml de sangre en cada uno^{21,36,38}. Esto permite recuperar agentes anaerobios estrictos y además mejora la precocidad de detección de ciertos anaerobios facultativos como *Enterobacterales*, *Streptococcus* y *Staphylococcus*⁴³⁻⁴⁵. Siempre se debe inocular primero el vial aeróbico del set, especialmente cuando no se logra obtener el volumen óptimo de sangre en la punción.

En pacientes con NF y portadores de CVC, con sospecha de sepsis asociada a un dispositivo, el número de sets de HCs, el tipo de viales a emplear y el volumen de sangre a recolectar, son aspectos en los cuales no hay consenso por la gran variabilidad de los estudios disponibles y porque en muchas oportunidades el paciente tiene varios dispositivos que pueden ser el origen de la infección. Estudios efectuados en pacientes portadores de catéteres multilumen, en quienes se obtiene sangre desde todos los lúmenes, han demostrado un mejor rendimiento; sin embargo, el riesgo de extraer grandes volúmenes de sangre y el costo, deben ser cuidadosamente balanceados con el beneficio, especialmente cuando hay varios dispositivos *in situ*⁴⁶⁻⁴⁸. En pacientes con CVC tunelizados y no tunelizados, la guía M47 CLSI 2022 recomienda la obtención de al menos dos sets de HCs, uno de ellos tomados desde el CVC y el otro desde una vía periférica, con 20 ml cada uno. No hay estudios sobre el empleo de viales anaeróbicos en cada set en pacientes con sospecha de sepsis asociada a CVC, ni su desempeño al evaluar los tiempos diferenciales de positividad para diagnóstico. Si

se detecta el mismo microorganismo con el mismo patrón de susceptibilidad en ambos sets y el set obtenido por punción periférica se hace positivo en un tiempo mayor o igual a 120 minutos de incubación, comparado con el tiempo de positividad del CVC, se considera al CVC como la fuente de la infección. El propósito de la obtención de varios sets de HCs de diferentes sitios de punción es aumentar el rendimiento del examen al obtener más sangre y diferenciar una contaminación por microorganismos propios de la piel, de una bacteriemia verdadera³⁶.

Obtención de hemocultivos en pacientes pediátricos. Durante la evaluación inicial de un episodio de NF en pacientes pediátricos, se recomienda obtener un HC periférico y uno de cada lumen del CVC. No debe omitirse la obtención de HCs periféricos ya que se ha determinado que por sí solos permiten detectar 12-14% más de bacteriemias cuando los HCs extraídos a través de un CVC son negativos^{49,50}.

La cantidad de sangre a obtener para los HCs en este grupo etario y la cantidad de viales (botellas) en que se debe distribuir dicho volumen, se detallan en la Tabla 3^{51,52}. Debido al menor volumen de sangre disponible, no se emplean regularmente los viales anaeróbicos, excepto en niños cuyo peso corporal permite estudiar volúmenes de sangre como en adultos o en aquellos con sospecha de infección por anaerobios estrictos (colecciones piógenas, infección intra-abdominal). Una tarea a futuro será evaluar la utilidad del HC anaeróbico en el estudio de los episodios de NF en pediatría.

El tiempo de incubación para HCs (aerobios y anaerobios) en adultos y niños es de 5 días incluso para bacterias del grupo HACEK (*Haemophilus*, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*) y *Streptococcus* nutricionalmente variables (*Abiotrophia*, *Granulicatella*)^{53,54}.

Paneles moleculares y hemocultivos. Para una rápida identificación del agente etiológico de sepsis, están dispo-

Tabla 3. Volumen de sangre sugerido para obtener un máximo rendimiento de los hemocultivos en niños

Peso en kgs	Volumen en el primer vial	Volumen en el segundo vial
≤ 1	1 ml*	1 ml (*)
1,1 - 2	2 ml	2 ml
2,1 - 12,7	2-3 ml	2-3 ml
12,8 - 40	5-10 ml	5- 10 ml
> 40**	20 ml (dos viales)	20 ml (dos viales)

Modificado de refs. 39-41. *Volumen mínimo 1 ml. Idealmente tomar dos viales; de no ser posible recolectar 2 ml en un solo vial. **En niños mayores de 40 kgs, hemocultivar con procedimiento de adultos (2 sets de hemocultivos = 40 ml).

nibles los paneles moleculares que se aplican directamente en HCs positivos y son una alternativa de diagnóstico precisa, rápida (menos de una hora) y de simple ejecución, comparada con los métodos tradicionales, aunque de costo elevado. En nuestro país está disponible el panel de Biofire® (Filmarray BCID-FP® Biomerieux) con muy buen desempeño para la detección de agentes incluyendo a *Candida* spp. Una revisión sistemática y meta-análisis reciente entregó una S global de 98,2% y E mayor a 97% para la identificación bacteriana y una S de 94,9% para detección de genes de carbapenemasas y *bla*CTX-M y de 93,9% para genes *mec AC/MREJ*⁵⁵. Su aplicación debe ser acorde a los recursos disponibles y flujos de trabajo institucionales.

Estudio de exámenes de orina

El consenso del 2005 recomendaba de rutina la obtención de exámenes de orina para detectar ITU. La evidencia actual restringe la obtención de este examen, solo obtener las muestras si no van a demorar el inicio del tratamiento antimicrobiano⁵⁶⁻⁵⁸. En el caso de los adultos, se recomienda obtención de muestra solo si el paciente tiene síntomas sugerentes de ITU. La recolección de la orina, con la correspondiente técnica estéril, debe evitar la cateterización de la vía urinaria, considerando la eventual presencia de mucositis uretral. Su interpretación debe tener presente la probable ausencia de leucocituria debido a la neutropenia, por lo que el urocultivo adquiere como único parámetro un valor diagnóstico de ITU.

Imagenología

Radiografía de tórax. El Consenso 2005 recomendaba el estudio rutinario inicial con radiografía de tórax, tanto en niños como en adultos. Revisiones sistemáticas posteriores, demostraron una frecuencia de neumonía de 3% en niños asintomáticos. Aquellos pacientes pediátricos en quienes no se efectuó una radiografía de tórax al ingreso, no tuvieron consecuencias clínicas adversas y en ellos no se efectuaron cambios de los esquemas antimicrobianos, por lo que se recomienda restringir la realización de este estudio solo a pacientes sintomáticos respiratorios^{59,60}. En adultos también hay estudios que recomiendan realizarla solo a pacientes sintomáticos¹⁹.

Panel viral respiratorio

Al ingreso del paciente pediátrico con NF, independiente de si presenta o no síntomas respiratorios, se recomienda realizar la búsqueda de virus respiratorios con la mejor técnica disponible en la institución, ya sea inmunofluorescencia directa (IFD) o indirecta, o de preferencia a través de paneles de reacción de polimerasa en cadena (RPC) múltiple para detección de virus respiratorios. Existe evidencia que la RPC logra detectar estos virus hasta en 57% de los episodios de NF en pediatría, tanto en

pacientes con o sin síntomas respiratorios, siendo el virus respiratorio sincicial (VRS) y rinovirus, los virus detectados con mayor frecuencia (31 y 23 %, respectivamente)^{8,9}. Estudios internacionales también han reportado altas tasas de detección de virus respiratorios: en Turquía 52%, en Atlanta 58% y España 32%⁶¹⁻⁶³. La detección viral permite reducir el uso de antimicrobianos en niños con NF, hecho demostrado en un estudio clínico aleatorizado chileno, con criterios clínicos, microbiológicos y moleculares que permitieran descartar una coinfección bacteriana³⁷.

En la actualidad, y dada la pandemia por SARS-CoV-2, se recomienda, tanto en niños como en adultos, incluir RPC para COVID-19 en muestras respiratorias de todo paciente oncológico en quimioterapia, presente o no síntomas respiratorios.

No existe evidencia en adultos asintomáticos respiratorios para recomendar de rutina el estudio de virus respiratorios al ingreso, por lo que se mantiene la recomendación para pacientes sintomáticos (Cuadros 1 y 2).

Pregunta

¿Cuál es el estudio microbiológico orientado a la búsqueda etiológica en la evaluación inicial de pacientes con neutropenia febril?

La infección constituye una de las principales complicaciones en los pacientes neutropénicos; no obstante, solo en 20%-30% de los episodios de NF se logra aislar algún agente etiológico. Las hospitalizaciones frecuentes y el uso repetido de antimicrobianos hacen más susceptible a este grupo a adquirir microorganismos resistentes, así como también a infectarse con su propia microbiota o con agentes infecciosos presentes en el agua y el aire. La exploración de laboratorio de los diferentes parénquimas en busca de los agentes etiológicos, dependerá de la capacidad técnica disponible en el laboratorio. En la última década, los avances en biología molecular, espectrometría de masas, así como la validación de ciertos biomarcadores, ha ampliado el arsenal diagnóstico comparado con el año 2005. Además, la irrupción de plataformas de biología molecular que detectan rápidamente varios microorganismos de manera simultánea (virus, bacterias y hongos), ha permitido conocer nuevas etiologías y suplir las deficiencias de los métodos de diagnóstico tradicionales.

El estudio complementario debe realizarse de modo dirigido, orientado por la anamnesis, epidemiología y sospecha clínica del origen de la infección, teniendo en cuenta cuáles son los microorganismos que con mayor frecuencia se asocian a infección en estos sitios y sus patrones de resistencia que deben ser vigilados regularmente en cada institución de salud¹⁹.

Los estudios microbiológicos, idealmente deben realizarse antes de iniciar una terapia anti-infecciosa, recolectando muestras representativas del foco de infec-

Cuadro 1. Cambio de recomendación para el estudio inicial en pacientes con neutropenia febril. De Guía 2005 a Guía 2023 (Niños)	
Guía 2005	Guía 2023
Antimicrobianos: Tiempo entre consulta e inicio antibioterapia Sin recomendaciones	Tiempo entre consulta e inicio de antibioterapia < 60 min Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia
Biomarcadores Solicitar PCR cuantitativa	Solicite determinación de PCR cuantitativa para discriminar episodios de alto o bajo riesgo de IBI utilizando un valor de corte de 90 mg/L Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia Considere otros biomarcadores como procalcitonina o IL-8 Recomendación débil, moderada calidad de evidencia
Hemocultivos Pacientes sin CVC: Obtenga al menos dos sets de HCs por venopunción a partir de sitios distintos, y espaciados por 20 a 30 minutos. Pacientes portadores de CVC: Obtenga HCs periféricos como a través del dispositivo	Pacientes sin CVC: obtención de dos HCs periféricos, sin mediar tiempo entre ellos Pacientes portadores de CVC: Obtenga HCs idealmente de todos los lúmenes del CVC y uno de vía periférica. Obtención de igual volumen desde el CVC y periférico. Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia Considere obtener HCs periféricos simultáneos con los HCs centrales Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia
Exámenes de orina Se recomienda obtención en todo paciente con NF	Considere la obtención de exámenes de orina y urocultivo solo en quienes una muestra limpia esté disponible rápidamente Recomendación débil, baja calidad de evidencia
Radiografía de tórax Se recomienda realizar en todo paciente que presente NF	Obtenga una radiografía de tórax solo si el paciente presenta signos o síntomas respiratorios Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia
Búsqueda de virus respiratorios: Solo en pacientes sintomáticos	Efectúe la búsqueda de virus respiratorios con la mejor técnica disponible en la institución a todos los pacientes Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia Incluya la búsqueda de SARS CoV-2 según sea la epidemiología poblacional

Cuadro 2. Cambio de recomendación para el estudio inicial en pacientes con neutropenia febril. De Guía 2005 a Guía 2023 (Adultos)	
Guía 2005	Guía 2023
Antimicrobianos: Tiempo entre consulta e inicio de antimicrobianos Sin recomendaciones	Tiempo entre consulta e inicio de antibioterapia no mayor a 60 min Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia
Biomarcadores: Considere la medición de PCR e IL-8 seriadas en las primeras 24 horas del episodio	No existe evidencia que permita guiar las decisiones clínicas, con biomarcadores en pacientes adultos. Recomendación débil, baja calidad de evidencia.
Hemocultivos Pacientes sin CVC: Obtenga al menos dos sets de HCs por venopunción a partir de sitios distintos y espaciados por 20 a 30 minutos. Pacientes portadores de CVC: Obtenga HCs periféricos como también a través del dispositivo.	Pacientes sin CVC: Obtenga dos a tres sets de 20 ml cada uno, de sitios de punción diferentes, sin mediar tiempo entre ellos. Cada set debe tener un vial aerobio y un vial anaerobio. Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia Pacientes con CVC: Obtenga al menos un set vía periférica y un set desde el CVC, de 20 ml cada uno. En catéter multilumen, idealmente obtención de muestra de todos los lúmenes (balancear riesgo/beneficio) o al menos de dos de ellos. Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia
Examen de orina Se recomienda obtención en todo paciente con NF	Obtenga exámenes de orina completa y urocultivo solo si hay síntomas urinarios Recomendación débil, baja calidad de evidencia
Radiografía de tórax Se recomienda realizar en todo paciente que presente NF	Obtenga una radiografía de tórax solo si el paciente presenta signos o síntomas respiratorios Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia
Búsqueda de virus respiratorios: Sin recomendación	Solicite estudio de virus respiratorios solo en pacientes sintomáticos. Incluya la búsqueda de SARS CoV-2 según sea la epidemiología poblacional

ción, en cantidad suficiente y con un correcto y rápido transporte para su procesamiento. Identificar precozmente la etiología, permite entregar un tratamiento dirigido que favorecerá la sobrevida de estos pacientes.

Possible infección bacteriana

El HC es fundamental para diagnosticar una infección del torrente sanguíneo. La obtención de muestra debe realizarse desde el CVC y también desde punciones periféricas, de acuerdo a las recomendaciones ya descritas. Según el foco clínico, se recomienda obtener los cultivos tradicionales de sitios estériles y de las muestras representativas correspondientes. Es importante considerar en el estudio etiológico, los paneles de RPC múltiple, validados para su uso clínico en muestras respiratorias, deposiciones y líquido cefalorraquídeo (LCR), ya que, por su alta S y E han demostrado ser una herramienta útil comparada con el estudio microbiológico tradicional que es lento, laborioso y de poco rendimiento.

No se recomienda realizar cultivos de vigilancia en forma rutinaria pues no son útiles, excepto para fines epidemiológicos⁶⁴⁻⁶⁶.

Possible infección viral

En niños, independientemente de su sintomatología, deben estudiarse virus respiratorios con la mejor técnica disponible. Agentes virales como VRS, virus influenza, parainfluenza, rinovirus, adenovirus (ADV) y metapneumovirus, pueden ser causa de infecciones agudas de curso febril durante todo el año y muchas veces su expresión clínica no permite un diagnóstico etiológico.

Además, la irrupción de coronavirus SARS-CoV-2 pandémico, ha determinado que también debe incluirse este agente en el estudio de cuadros respiratorios, siempre guiándose por la epidemiología poblacional y los antecedentes de contacto. La RPC efectuada en muestras respiratorias como hisopado o aspirado nasofaríngeo y lavado broncoalveolar (LBA), constituye la técnica de preferencia para hacer diagnóstico de enfermedad. También algunos estudios han validado la muestra de saliva para su detección. La detección de antígenos estructurales por métodos inmunocromatográficos en pacientes asintomáticos posee una baja sensibilidad y su desempeño en este grupo de pacientes no ha sido evaluado.

Otros virus, productores de infección sistémica, (CMV, VEB, VHH-6, entre otros) no se estudian de rutina y es un tema que deberá investigarse a futuro¹³.

Possible infección fúngica

En pacientes con NFAR, cuando la fiebre persiste por cuatro a siete días después de iniciada la terapia antimicrobiana de amplio espectro y se presume que la neutropenia durará más de siete días o cuando hay sospecha clínica,

el estudio microbiológico debe orientarse a la búsqueda de IFI. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.** Para detalles referirse a la Sección Infección Fúngica.

Pregunta

¿Cuál es el modelo de estratificación de riesgo que se utiliza al ingreso de niños y adultos con neutropenia febril?

Categorizar a los pacientes con NF en grupos de riesgo permite implementar estrategias para su manejo¹. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**

Niños

La literatura médica internacional, presenta hasta ahora seis modelos de estratificación orientados a predecir qué pacientes tienen bajo o alto riesgo de IBI, los que se resumen en una guía internacional publicada en el año 2017 por T. Lehrnbecher y cols.³⁰. Estos modelos han sido validados en diferentes poblaciones pediátricas, entre estas las del PINDA de los años 2001 y 2002, descritos en el consenso del 2005^{67,68}. Además de estos modelos se han descrito variables de alto riesgo utilizadas por otros grupos como: edad > 12 años, tipo de cáncer (leucemia), tratamiento de la enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor, intervalo entre la finalización del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días, predicción de duración de la neutropenia > 7 días, fiebre > 39°C, signos de sepsis, compromiso respiratorio y/o intestinal, co-morbilidad asociada a RAN < 100 céls/mm³, RAM < 100 céls/mm³, recuento de plaquetas < 50.000 céls/mm³, PCR sérica > 90 mg/L, IL-8 > 300 pg/mL y presencia de bacteriemia^{18,69-73}.

En niños se recomienda incorporar biomarcadores: PCR, IL-8, PCT e IL-6 para predecir bacteriemia y sepsis grave. Hay nueva evidencia que apoya la utilización de IL-8 como biomarcador de riesgo de infección bacteriana invasora/sepsis³⁴.

La elección de la estrategia para utilizar estos biomarcadores deberá determinarse por la capacidad de cada institución de implementar algoritmos de estudio, basada especialmente en la capacidad de disponer de biomarcadores en forma precoz (Tabla 4).

Adultos

La estratificación de riesgo se refiere a la posibilidad de complicaciones serias que incluyen la mortalidad del paciente.

El primer *score* fue presentado por Talcott y cols. en 1988, basado en el análisis retrospectivo de episodios de NF, diferenciando cuatro grupos de menor a mayor riesgo, siendo el grupo IV el de menor riesgo con 0% de mortalidad. En el año 2000, Klastersky y cols. publi-

caron el *score* Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) que, en comparación con el modelo de Talcott tiene una mayor sensibilidad (71 vs. 30%), menor error en la categorización de riesgo de los pacientes (30 vs. 59%), y un similar VPP (91 vs. 93%). El *score* MASCC categoriza dos grupos de pacientes, de alto y bajo riesgo⁷⁴ (Tabla 5).

Finalmente, el *score* Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica en el año 2016, permite discriminar un grupo de bajo, intermedio y alto riesgo de complicación en pacientes con tumores sólidos, con NF y clínicamente estables⁷⁵ (Tabla 6).

Las sociedades americanas de Oncología Clínica (ASCO) y de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomiendan el uso del *score* MASCC ya incluido en el Consenso Chileno del año 2005, al igual que el *score* CISNE para pacientes de bajo riesgo, incorporado por tener una menor posibilidad de sesgo y una mayor precisión respecto a los *scores* MASCC y Talcott en este grupo de pacientes.

- Si los modelos MASCC o CISNE apuntan a un alto riesgo (*score* MASCC < 21 o CISNE ≥ 3) se sugiere hospitalizar al paciente y administrar terapia antimicrobiana IV ya que son pacientes profundamente neutropénicos con un RAN < 500/mm³ durante más de 7 días, con comorbilidades, o con disfunción hepática o renal.
- Paciente con bajo riesgo de complicaciones: se sugiere manejo ambulatorio y tratamiento antimicrobiano oral (Cuadro 3).

Tabla 4. Modelo para la predicción de riesgo de infección bacteriana invasora. PINDA

IBI: Alto Riesgo	IBI: Bajo Riesgo
PCR sérica ≥ 90 mg/L	Ausencia de factores de alto riesgo de IBI
Hipotensión arterial	< 7 días desde el día final de la última QMT*
Leucemia en recaída	Recuento de plaquetas < 50.000/mm ³ *
Leucemia no linfoblástica	
Linfoma no Hodgkin no linfoblástico	
Neuroblastoma etapa IV **	
Dos factores de bajo riesgo de IBI	

*Como parámetro único. **Agregado posteriormente como factor de riesgo, no incluido en el Consenso Nacional 2005.

Tabla 5. Score MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Característica	Puntuación
Gravedad de la enfermedad (escoger solo una opción)	Asintomático o síntomas leves 5 Síntomas moderados 3 Paciente en estado grave 0
Sin hipotensión arterial	5
Sin EPOC*	4
Tumor sólido o del sistema hematopoyético, sin infección fúngica previa	4
Sin deshidratación o que requiera terapia IV	3
Posibilidad de manejo ambulatorio	3
Edad ≤ 60 años (no se aplica a pacientes ≤ 16 años)	2
≥ 21 pts = bajo riesgo	

Adaptado de Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1. 2021. *EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 6. Score CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia)

Característica	Puntaje
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score ≥ 2	2
Hiperglicemia inducida por estrés (glucosa inicial ≥ 121 mg/dL o ≥ 250 mg/dL en diabéticos o con corticosteroides)	2
EPOC*	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Grado de mucositis ≥ 2*	1
RAMo < 200 células/mm ³	1
Bajo riesgo = 0 Riesgo intermedio = 1-2 Riesgo alto = ≥ 3	Interpretación: 1,1-1,5% de riesgo de complicación dentro de 7 días 4-6,2% de riesgo de complicación dentro de 7 días 34-95% de riesgo de complicación dentro de 7 días

Adaptado de Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1.2021. *EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

***Grados de mucositis. Definiciones de la OMS**

0 = sin lesión	1 = Eritema generalizado, mucosa rosada no dolorosa con abundante saliva	2 = Eritema, úlceras poco extensas, se mantiene deglución de sólidos	3 = Úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, se mantiene la deglución de líquidos, dolor, dificultad para hablar	4 = Úlceras muy extensas, encías sangrantes, infecciones, no hay saliva, imposible deglutir, dolor muy intenso
----------------	--	--	---	--

Cuadro 3. Cambio de recomendación para el estudio inicial del paciente con neutropenia febril. De Guía 2005 a Guía 2023

Guía 2005	Guía 2023
Niños Aplicar modelos de estratificación de riesgo validados a todos los pacientes con NF. Use modelo de estratificación PINDA.	Aplique modelo de predicción de riesgo validado* del PINDA. Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
Adultos Aplicar modelos de estratificación de riesgo validados a todos los pacientes adultos con NF. Usar score MASCC.	Aplique un modelo de predicción de riesgo validado. Use el score MASCC. Use el score CISNE para NFBR. Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.

*Neuroblastoma etapa IV: agregado posteriormente como factor de riesgo, no incluido en el Consenso Nacional 2005.

Pregunta

¿Cuál es el tratamiento antimicrobiano empírico inicial recomendado en niños y adultos con neutropenia febril de bajo y alto riesgo?

La indicación en forma rápida y oportuna de tratamiento antimicrobiano empírico frente a un episodio de NF es el estándar de oro del manejo inicial, tanto para pacientes pediátricos como adultos. Este debe sustentarse, al igual como se indicó en el consenso del año 2005, en tres pilares fundamentales:

- Conocimiento y puesta al día de la epidemiología institucional, considerando los patrones de sensibilidad de los microorganismos, bacterias invasoras grampositivas y gramnegativas, levaduras y hongos filamentosos prevalentes en la institución.
- Categorización de riesgo de IBA, sepsis y mortalidad, aplicando los modelos validados, tanto para adultos como para pacientes pediátricos.
- Presentación clínica que oriente a posibles focos infecciosos junto a los antecedentes epidemiológicos del paciente, antecedentes de alergia a fármacos y especialmente al uso de profilaxis.

Neutropenia Febril de Bajo Riesgo (NFBR)

Niños

Existen publicaciones después del año 2005 de estudios prospectivos y randomizados, como también observacionales, que han demostrado que los niños con NFBR pueden ser tratados en forma eficaz y segura con nuevas modalidades terapéuticas: tratamientos abreviados y secuenciales (intravenoso-oral, hospitalizado - ambulatorio). Se ha comprobado en ellos, una mejor evolución psico-emocional, menor riesgo de infecciones nosocomiales y menores costos para los pacientes y los prestadores de salud^{13,18,76-78}.

Este tipo de terapias requiere la observación del niño por lo menos 24 horas hospitalizado y la seguridad de que el manejo ambulatorio implica supervisión y seguimiento cuidadoso por parte del centro a cargo, con personal en-

trenado y población educada en estar alerta frente a signos clínicos que sugieran la necesidad de volver a consultar. En algunos lugares, esto es difícil de conseguir, dada las condiciones socioeconómicas y culturales diferentes de los pacientes, por lo que las guías internacionales actuales, específicas para pediatría, recomiendan estas terapias secuenciales con esas consideraciones^{13,18,76,77}.

Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.

Es importante destacar que deben tomarse en cuenta: la preferencia de los pacientes, la capacidad de respuesta del equipo tratante las 24 horas del día, tanto días hábiles como festivos, estrategias educativas para las familias, así como una muy buena relación y comunicación médico-paciente.

Tratamiento empírico: Hospitalizado IV

Indicar cefotaxima/ceftriaxona + amikacina (opcional) durante las 24-48 horas iniciales. Como ya fue mencionado, la epidemiología institucional y la vigilancia continua de resistencia bacteriana son fundamentales para la decisión terapéutica.

El uso empírico de cefalosporinas o penicilinas con acción anti pseudomonas, según la experiencia chilena, no está recomendado, ya que el riesgo de padecer una infección por *P.aeruginosa* en estos pacientes es extremadamente bajo, menor a 5%¹⁸. Es mandatorio evaluar los factores de riesgo a las 24 horas de evolución para confirmar que el episodio de NF continúe siendo de bajo riesgo.

Por otro lado, puede considerarse como alternativa una cefalosporina de cuarta generación (cefepime) como monoterapia¹³.

Recomendamos como terapia empírica en NFBR, de acuerdo a nuestra realidad, monoterapia con cefalosporinas de tercera generación de uso parenteral.

Tratamiento secuencial parenteral-oral

Se puede optar por la indicación de cefotaxima/ceftriaxona + amikacina (opcional) IV⁷⁹ y traspaso a amoxicilina/ác. clavulánico o ciprofloxacino o amoxicilina/ác.clavulánico + ciprofloxacino o cefixime.

Dos revisiones sistemáticas del año 2016, la primera con 470 pacientes randomizados⁷⁷ y la segunda con 3.205 pacientes con NFBR⁷⁶, concluyeron que las modalidades terapéuticas reducidas (ambulatorio desde el primer día y/o alta precoz a las 48 hrs y parenteral/oral) son seguras y presentan bajas tasas de falla de tratamiento y mortalidad. Si mostró que la falla de tratamiento era levemente mayor cuando la terapia ambulatoria se indicaba inmediatamente luego de la evaluación y se reducía cuando se introducía *a posteriori* de una hospitalización por 48 horas, haciendo énfasis en la aceptación de las partes^{76,78,80-84}. En relación a la administración oral, destacan la posibilidad de mayor reingreso de los pacientes, por lo que se debe tener en cuenta los recursos y las preferencias de estos.

En cuanto a la administración de antimicrobianos orales, en ensayos clínicos randomizados de pacientes con episodios de NFBR se ha observado una eficacia terapéutica semejante al comparar la antibioterapia oral (ciprofloxacino, amoxicilina/ác.clavulánico o cefixime) con ceftriaxona (con o sin adición de amikacina), como parte de una terapia secuencial⁷⁹. Sin embargo, la recomendación de implementar la terapia oral **de inicio** en población pediátrica requiere estudios con mayor evidencia científica.

Si se decide dar tratamiento oral ambulatorio, las opciones recomendadas son: amoxicilina, amoxicilina/ác.clavulánico, fluoroquinolonas como monoterapia o junto con amoxicilina/ác. clavulánico, o cefixime. La guía internacional del 2017¹³ enfatiza que el tratamiento oral debe tener presente la seguridad de que el paciente es capaz de tolerar esta vía de administración. Es importante conocer los antecedentes de alergia y, si el paciente recibió quinolonas como profilaxis, estas no deben utilizarse. Ciprofloxacino deberá ser una indicación de excepción en niños mayores (no existe suspensión de ciprofloxacino en el mercado nacional) cuando no hay otra alternativa supuestamente útil.

Tratamiento ambulatorio versus hospitalizado

Niños

Una revisión sistemática del año 2016 de estudios pediátricos randomizados de NF que evalúa amoxicilina de uso ambulatorio, no reportó muertes relacionadas a infección ni diferencias en la evolución, en cuanto a duración de la fiebre y días de antimicrobianos⁷⁷. El manejo ambulatorio y los antimicrobianos orales fueron seguros en la NFBR, sin observar mortalidad relacionada con la infección en paciente alguno y sin diferencias significativas en los resultados al comparar con el manejo hospitalario y la terapia IV^{83,85,86}.

Una revisión del año 2019 que incluyó cuatro estudios controlados randomizados de 366 pacientes con NFBR⁸⁷ y comparó diversas modalidades de tratamiento

ambulatorio *versus* hospitalizado, no encontró diferencias significativas de falla de tratamiento ni de mortalidad entre los dos grupos. Esto también se demostró en un estudio multicéntrico publicado en el año 2020⁸⁸.

Adultos

Los pacientes considerados de bajo riesgo pueden ser tratados con antimicrobianos orales siempre que se asegure un adecuado seguimiento ambulatorio. Nuevas evidencias publicadas en guías internacionales confirman que el tratamiento oral y ambulatorio es eficaz y seguro^{19,36,84}.

Un paciente estable, sin compromiso hemodinámico, estratificación de riesgo MASCC > 21, CISNE *score* con baja probabilidad de complicaciones, sin falla de un órgano o sistema, sin neumonía ni infección grave de piel y tejidos blandos o infección de catéter, puede iniciar tratamiento antimicrobiano oral⁸⁹.

La combinación de ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas VO más amoxicilina/ác. clavulánico 875/125 mg cada 12 horas VO es la más recomendada. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**^{36,89}.

En caso de alergia a betalactámicos se recomienda reemplazarlo por clindamicina 300-600 mg c/8 horas VO. Otra combinación posible es cefuroxima o cefixime más ciprofloxacino³⁶. El uso de esquemas en monoterapia, como por ejemplo con quinolonas, puede ser una alternativa, pero su uso ha sido menos estudiado³⁶. Si el paciente ya ha recibido profilaxis recientemente con quinolonas no se recomienda su uso empírico.

Tratamiento empírico: oral/ambulatorio:

Indicación: amoxicilina/ác.clavulánico + ciprofloxacino. Si hay antecedentes de alergia a penicilina se recomienda cambiar a clindamicina + ciprofloxacino (Cuadro 4).

Neutropenia Febril de Alto Riesgo (NFAR)

Recomendación para un tratamiento empírico

Estos pacientes concentran altas posibilidades de infecciones invasoras graves, por lo que se debe recomendar un esquema antimicrobiano empírico inicial **siempre hospitalizado**, de amplio espectro, con cobertura anti-pseudomonas, ajustado a la epidemiología institucional, al patrón de susceptibilidad de sus microorganismos y a la presentación clínica. Los programas de vigilancia microbiológica y programas de optimización de antimicrobianos son fundamentales para la decisión de terapia antimicrobiana empírica en NF a toda edad³⁶. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.**

La recomendación de las guías internacionales es la monoterapia como tratamiento antimicrobiano de

Cuadro 4. Cambio de recomendación para el tratamiento empírico inicial en el paciente con Neutropenia Febril de Bajo Riesgo. De Guía 2005 a Guía 2023

Guía 2005	Guía 2023
Niños Antimicrobianos orales Se recomienda su hospitalización e iniciar terapia IV con cefalosporinas de 3ª generación, con o sin adición de aminoglucósidos. De confirmarse la condición de bajo riesgo , considere el alta hospitalaria luego de 24 a 48 horas para continuar terapia ambulatoria IV con ceftriaxona o tratamiento oral con cefuroxima axetil, amoxicilina/ác.clavulánico o ciprofloxacino	De confirmarse la condición de bajo riesgo , considere el alta hospitalaria luego de 24 a 48 horas para continuar terapia ambulatoria IV con ceftriaxona o tratamiento oral: amoxicilina, amoxicilina/ác. clavulánico, ciprofloxacino o cefixime Considere el tratamiento oral si el niño es capaz de tolerar esta vía de administración. Recomendación débil, moderada calidad de evidencia
Adultos En pacientes sin foco infeccioso clínico ni síntomas de bacteriemia, y en ausencia de infección bacteriana demostrada, se puede comenzar terapia oral con amoxicilina/ác.clavulánico más ciprofloxacino.	Sin cambios Considere la epidemiología institucional y solo en pacientes sin profilaxis antimicrobiana previa. Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia

primera línea con cefepime, meropenem, imipenem o piperacilina /tazobactam⁷⁷. Existen estudios randomizados controlados más recientes, que comparan estos antimicrobianos entre sí y al evaluar sus resultados en cuanto a éxito de tratamiento, muerte asociada a infección, mortalidad total y efectos adversos, no han mostrado diferencias estadísticamente significativas^{77,90}. Revisiones sistemáticas del grupo Cochrane para evaluar la combinación de estos con aminoglucósidos en niños y adultos no ha demostrado mayor efectividad ni seguridad en el manejo inicial empírico de los episodios de NFAR⁹¹⁻⁹⁴. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.**

Si bien ceftazidima como monoterapia ha sido evaluada en diversos estudios demostrando comparativamente menor éxito en el tratamiento con los antes mencionados^{77,90}, la combinación de esta con un aminoglucósido sigue teniendo validez en nuestro medio, particularmente en pediatría⁷⁹, cuando la epidemiología de la institución lo avale (tasa de resistencia de BGN especialmente de *Pseudomonas* spp. a ceftazidima $\leq 15\%$) en el enfrentamiento empírico inicial de pacientes clínicamente estables, con NF sin agente o foco clínico demostrado. **Recomendación de expertos.**

Un estudio más reciente que comparó ceftazidima + amikacina versus monoterapia con piperacilina/tazobactam, no mostró diferencias significativas en su efectividad⁹⁵. Por otra parte, se desaconseja el uso de cefalosporinas y piperacilina/tazobactam si en el centro existe alta prevalencia de bacterias productoras de BLEE. El uso de carbapenémicos debe reservarse para pacientes con inestabilidad clínica (hemodinámica, alteración de la perfusión, compromiso respiratorio o de conciencia).

La adición de un segundo agente contra BGN tiene fuerte evidencia para pacientes que presentan sepsis, sospecha de infección por microorganismo resistente o infección por *Pseudomonas* spp en episodios ante-

riorios^{13,77,96-99}. En este tipo de pacientes es importante optimizar la administración del antimicrobiano, ya sea en infusión prolongada o continua, incorporando criterios farmacocinéticos (FC) y farmacodinámicos (FD).

También es recomendado la terapia activa frente a CGP dependiendo de la epidemiología institucional, especialmente en relación a frecuencia y susceptibilidad de *Streptococcus* del grupo viridans, *S. aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativa.

La asociación con vancomicina, linezolid o daptomicina debe realizarse en pacientes con sospecha clínica de infección asociada a accesos vasculares centrales, sepsis o inestabilidad clínica, bacteriemia por CGP, evidencia clínica de infección de piel y tejidos blandos, mucositis grado ≥ 3 e infección osteoarticular. En regiones donde la prevalencia de SARM sea baja, menor a 20%, podrían utilizarse betalactámicos con acción anti-estafilocócica para estas últimas dos situaciones clínicas (piperacilina/tazobactam)¹⁰⁰⁻¹⁰³. **Recomendación fuerte, débil calidad de evidencia** (Cuadro 5).

SECCIÓN 2

Reevaluación del paciente a las 48-72 horas de terapia antimicrobiana

Diariamente la evolución de los pacientes debe ser monitorizada de manera rigurosa, incluyendo aspectos:

- **Clínicos:** estado general, curva febril, hemodinamia y examen físico detallado buscando la eventual aparición de un foco infeccioso.
- **De laboratorio:** hemograma seriado, evaluando señales de recuperación medular (RAN, RAMo, y plaquetas), PCR diaria, principalmente en pacientes pediátricos.
- **Microbiológicos:** resultado de HCs, tanto centrales como periféricos⁵⁰, los que se repetirán si estos fueron

Cuadro 5. Cambios de recomendación para el tratamiento empírico inicial en el paciente con Neutropenia febril de Alto Riesgo. De Guía 2005 a Guía 2023

Guía 2005	Guía 2023
Niños Se recomienda antibioterapia de amplio espectro con cobertura anti-pseudomonas: ceftazidima o cefepime. La elección de una u otra dependerá del foco clínico sospechado, la frecuencia de aislados de <i>Enterobacteriaceas</i>, <i>Pseudomonas</i> spp y de CGP y los perfiles de resistencia en cada institución La asociación con aminoglucósidos no parece ser necesaria en la mayoría de los casos, pero es una estrategia válida a evaluar según los patrones de resistencia de los BGN en cada centro En instituciones donde no se recupera habitualmente <i>Pseudomonas</i> spp como agente de bacteriemia en pacientes con NF, considere la asociación de ceftriaxona más amikacina Débil recomendación, baja calidad de evidencia La cobertura anti-estafilocócica desde un inicio, es recomendada solamente en situaciones clínicas y epidemiológicas en que <i>Staphylococcus</i> spp sea uno de los agentes más probablemente involucrados	Monoterapia con penicilinas anti-pseudomonas (piperacilina/tazobactam) o cefalosporina de 4° generación con acción anti-pseudomonas (cefepime) Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia De acuerdo a la epidemiología institucional, reserve el uso de carbapenémicos para pacientes clínicamente inestables Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia Tratamiento combinado con ceftazidima + amikacina en pacientes con NFAR, estables clínicamente y sin foco clínico demostrado Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia Adición de terapia activa frente a CGP dependiendo de la epidemiología institucional, especialmente en relación a frecuencia y susceptibilidad de <i>Streptococcus</i> del grupo viridans, <i>S. aureus</i> y <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativa Recomendación fuerte, débil calidad de evidencia La asociación de vancomicina debe realizarse en pacientes con sospecha clínica de infección asociada a accesos vasculares centrales, sepsis o inestabilidad clínica, bacteriemia por CGP, evidencia clínica de infección de piel y tejidos blandos, mucositis grado ≥ 3 e infección osteoarticular. Recomendación fuerte, débil calidad de evidencia
Adultos Se recomienda antibioterapia de amplio espectro con cobertura anti-pseudomonas: ceftazidima o cefepime. La elección de una u otra dependerá del foco clínico sospechado, la frecuencia de aislados de <i>Enterobacteriaceas</i>, <i>Pseudomonas</i> spp y de CGP y los perfiles de resistencia en cada institución La asociación con aminoglucósidos no parece ser necesaria en la mayoría de los casos, pero es una estrategia válida a evaluar según los patrones de resistencia de los BGN en cada centro En instituciones donde no se recupera habitualmente <i>Pseudomonas</i> spp como agente de bacteriemia en pacientes con NF, considere la asociación de ceftriaxona más amikacina Débil recomendación, baja calidad de evidencia La cobertura anti-estafilococcica desde un inicio, es recomendada solamente en situaciones clínicas y epidemiológicas en que <i>Staphylococcus</i> spp sea uno de los agentes más probablemente involucrados	Monoterapia con cefalosporinas de 4° generación con acción anti-pseudomonas (cefepime), piperacilina/tazobactam o carbapenémicos Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia. Betalactámico con actividad anti-pseudomonas o en combinación con otro antimicrobiano dependiendo del riesgo de infección por agentes multirresistentes y la presentación clínica (foco demostrado, sepsis y shock). Cefalosporinas y piperacilina/tazobactam no deben usarse empíricamente si en la institución existe una alta prevalencia de bacterias productoras de BLEE. El uso inicial de vancomicina o linezolid debe reservarse para pacientes con shock o sospecha de infección por CGP resistentes a meticilina. Recomendación fuerte, débil calidad de evidencia

positivos al ingreso o si la evolución del paciente es desfavorable, con el fin de pesquisar nuevos microorganismos no cubiertos con la terapia empírica inicial.

- **Moleculares:** especialmente en pacientes pediátricos, los resultados de virus respiratorios.

Al cumplir las 48 horas en el caso de NFBR y 72 horas en el caso de las NFAR, de acuerdo a la monitorización descrita previamente, los episodios se categorizarán en NFBR o NFAR de evolución clínica favorable^{37,104} o desfavorable (Tabla 7).

Tabla 7. Definiciones de curso clínico favorable vs. desfavorable en un episodio de neutropenia febril

Evolución clínica favorable	Temperatura < a 38°C, estabilidad clínica y hemodinámica, PCR en descenso $\geq$ a 30% y ausencia de nuevos focos clínicos
Evolución clínica desfavorable	Inestabilidad hemodinámica, deterioro clínico, PCR en aumento, nuevo o persistente foco clínico infeccioso o reaparición de la fiebre después de 48 horas afebril

Pregunta

¿Qué ajuste de terapia antimicrobiana realiza en pacientes con neutropenia febril de alto y bajo riesgo de infección bacteriana invasora sin etiología demostrada?

El uso apropiado de antimicrobianos de acuerdo a programas de optimización es muy relevante. Los pacientes con episodios de NF no constituyen una excepción para estos principios.

Si los HCs de ingreso fueron negativos, estos no deben repetirse en pacientes estables¹⁰⁵. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

Niños con evolución favorable

Neutropenia febril de bajo riesgo

Si a las 24-48 horas la evolución es favorable, en forma independiente de la evidencia de recuperación medular, podrá considerarse el paso a terapia oral: amoxicilina/ác. clavulánico, ciprofloxacino o cefixime^{18,83,85,106-108} ya sea manteniendo al paciente hospitalizado o en forma ambulatoria. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia** Deberá vigilarse clínicamente y si reaparece la fiebre, debe hospitalizarse para su re-evaluación y ajuste de terapia. Estudios de estos casos no han requerido ingreso a UCI, y no han presentado mortalidad asociada^{18,76,84,109,110}.

Neutropenia febril de alto riesgo

Si el paciente presenta estabilidad clínica, puede mantenerse la terapia empírica inicial y de-escalar o considerarse pasar a vía oral si alcanzan un RAN $\geq 100/\text{mm}^3$ ^{18,50,77,111-114}. En pacientes con evolución favorable, que persistan con neutropenia profunda (RAN $< 100/\text{mm}^3$), no existe evidencia actualizada respecto a la decisión de suspender la terapia antimicrobiana¹⁰⁷. Si no hay evidencia clínica que avale su uso, se debe suspender el glicopéptido, la amikacina del tratamiento combinado y el carbapenémico, si estos hubieran sido indicados⁵⁰. **Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia.**

Si el paciente presentó sepsis al ingreso, y su evolución es favorable, sin etiología demostrada, se recomienda mantener el mismo esquema y seguir una acuciosa evaluación clínica en busca de nuevos focos infecciosos^{98,111}.

En los niños con NFAR, con evolución clínica favorable, en que se confirme la presencia de una infección respiratoria viral, descartada debidamente la infección bacteriana, se justifica suspender precozmente el tratamiento antimicrobiano³⁷. **Recomendación débil, alta calidad de evidencia.**

Niños con evolución desfavorable

Estos pacientes, deberán ser reevaluados en busca exhaustiva de infecciones bacterianas, fúngicas y virales,

realizando un completo análisis, tanto clínico como de imágenes, además de realizar el estudio de laboratorio microbiológico y molecular que corresponda. En primer lugar, se recomienda agregar cobertura antimicrobiana para BGN resistentes y CGP. Se adicionará cobertura frente a anaerobios estrictos según la epidemiología de las infecciones en cada institución, ya que debe enfrentarse como sospecha de una infección por microorganismos resistentes (no cubiertos por el esquema empírico inicial) o como una sobreinfección bacteriana del cuadro inicial^{50,98,111,115-120}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

En los pacientes con NFAR con evolución clínica desfavorable, en que se confirme la presencia de una infección respiratoria viral, no se recomienda suspender el tratamiento antimicrobiano¹⁰⁷. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

En niños, si clínicamente están estables, la sola presencia de fiebre, aunque el paciente continúe neutropénico, no justifica escalar la terapia. No se aconseja agregar glicopéptidos sin foco clínico que lo amerite^{113,121,122}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

Si la evolución es desfavorable a las 96 horas, se debe realizar estudio de infección fúngica invasora (IFI) y considerar el inicio de terapia antifúngica en pacientes de alto riesgo (ver capítulo Infecciones Fúngicas).

En relación al uso de biomarcadores en pacientes con NFAR de evolución desfavorable, un estudio mostró que las determinaciones diarias de PCR y 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 dos días después de iniciada la fiebre, la PCR tuvo mejor poder discriminatorio entre las causas de fiebre¹²³. Esto es de importancia en el escenario nacional ya que la PCR es un examen de fácil acceso. En otros estudios, la determinación seriada de PCT, pudo predecir resultados adversos en pacientes con NF²⁹.

Adultos con evolución favorable

Neutropenia febril de bajo riesgo

En estos pacientes puede evaluarse el cambio a tratamiento oral o incluso suspender la antibioterapia. Con posterioridad a la suspensión de los antimicrobianos el paciente debe estar bajo estrecha vigilancia clínica por al menos 24-48 horas y la antibioterapia debe ser reiniciada precozmente en caso de reaparición de fiebre⁷⁵.

Neutropenia febril de alto riesgo

Diversos estudios han comprobado en pacientes con NFAR, sin etiología demostrada luego del estudio

microbiológico, sin foco clínico, con estabilidad clínica, asintomáticos, afebriles por al menos 72 horas, previo a la recuperación del recuento de neutrófilos a un valor $\geq 500/\text{mm}^3$ que de-escalar la terapia antimicrobiana es seguro y no tiene mayor impacto en la sobrevida¹²⁴. Esta conducta también es válida en pacientes con trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos¹²⁵.

En adultos, si clínicamente están estables, la sola presencia de fiebre, aunque el paciente continúe neutropénico, no justifica escalar la terapia. No se aconseja agregar glicopéptidos sin foco clínico que lo amerite^{121,122,126}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

Pregunta

En pacientes con etiología demostrada, ¿debe mantenerse la terapia de amplio espectro o ajustarse a terapia específica según los hallazgos microbiológicos?

En la actualidad, se recomienda que en los casos que se logre precisar la etiología del episodio de NF, se realice ajuste de la terapia empírica de amplio espectro a un esquema dirigido a los hallazgos microbiológicos, de manera independiente del RAN¹²⁷, siempre y cuando el paciente se mantenga estable, es decir, afebril al menos por 24 horas y con estabilidad hemodinámica¹²⁸.

Si el microorganismo aislado es considerado el único agente causante del episodio febril, es preferible usar idealmente un betalactámico de espectro reducido³⁶. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.** La monoterapia con betalactámicos es apropiada para el tratamiento dirigido de la mayoría de las bacteriemias por BGN³⁶. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.**

Por otra parte, se sugiere evaluación permanente para determinar que no exista otro foco clínico que justifique continuar con un esquema de amplio espectro^{72,98,111,125}.

En los casos en que la identificación microbiológica se haya realizado a partir de HCs, estos deben repetirse hasta lograr su negativización¹²⁹⁻¹³¹. Respecto a la frecuencia en que debieran repetirse, no existe evidencia, pero pareciera prudente repetir los sets cada 48 a 72 horas. En caso de continuar positivos pese a un tratamiento antimicrobiano adecuado, se debiera reevaluar al paciente en búsqueda de la persistencia de algún foco para lograr su control con otras medidas terapéuticas, considerando entre otras, foco vascular (CVC, reservorio o catéter central por acceso periférico) y endocarditis.

El ajuste de tratamiento antimicrobiano no se ha asociado con recurrencia, falla terapéutica, ni efectos adversos en relación a mortalidad en los estudios evaluados, aunque aún se requieren estudios con poblaciones más

numerosas para ampliar la calidad de la evidencia en estrategias de de-escalaje¹³². Por otra parte, al momento de seleccionar el antimicrobiano para el ajuste, se recomienda siempre tener en consideración la actividad *in vitro* del antimicrobiano (CIM), sus propiedades FC/FD y las características propias del paciente. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**

Pregunta

¿En qué situaciones se recomienda el cambio a terapia oral y cuáles son los antimicrobianos recomendados?

Se recomienda el cambio a terapia oral en las siguientes situaciones clínicas:

- En pacientes con NFBR que hayan iniciado terapia empírica IV se puede realizar cambio a terapia oral desde las 48 horas, cuando existe estabilidad clínica y se puede asegurar una biodisponibilidad adecuada de los antimicrobianos orales^{22,87}.
- En pacientes adultos y pediátricos con NFAR de evolución clínica favorable, luego de 72 horas de tratamiento IV, es posible de-escalar o incluso cambio a terapia oral, independiente de la recuperación medular. **Recomendación débil, débil calidad de evidencia**^{103,124}.

Use fluoroquinolonas como monoterapia o bien, la combinación de quinolonas asociada a amoxicilina/ác.clavulánico, aunque esta última podría preferirse dada la presencia de microorganismos CGP como etiología^{85,89}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

Considere que estos esquemas no deberían utilizarse en pacientes que recibieron profilaxis con quinolonas^{20,36,133}. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.**

Consideraciones a tener en cuenta al momento de decidir el cambio a terapia oral:

- Evalúe posibles alteraciones de absorción debido a interacciones de quinolonas oral con fármacos que contengan cationes di y trivalentes (ej: carbonato de calcio, magnesio, etc).
- Entregue recomendaciones específicas si la administración de quinolonas se realiza a través de sondas enterales, ya que existe el riesgo de interacción con la alimentación enteral.
- Monitoree posibles RAM relacionadas a quinolonas como tendinitis, neuropatías periféricas, convulsiones y prolongación del QTc.
- Evalúe continuamente la adherencia al tratamiento. Indique los tratamientos menos complejos desde el punto de vista de la administración.

Pregunta

¿Qué factores considera para finalizar un tratamiento antimicrobiano en un paciente con neutropenia febril?

Adultos

Los estudios recomiendan tratamientos antimicrobianos abreviados o incluso la suspensión de la terapia antimicrobiana en pacientes con NFAR sin infección clínica ni microbiología documentada, si permanecen afebril por al menos 72 horas, hemodinámicamente estables y asintomáticos, en forma independiente del RAN o la duración esperada de la neutropenia, sin aumentar la morbimortalidad. Sin embargo, aún no se logra una alta evidencia^{36,134,135}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

Luego de la suspensión de antimicrobianos el paciente debe estar bajo estrecha vigilancia clínica por al menos 24-48 horas y el tratamiento antimicrobiano debe ser reiniciado precozmente en caso de reaparición de la fiebre³⁶. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.**

En los centros que usan profilaxis antibacteriana considere restablecer la profilaxis antibacteriana luego de suspender la terapia empírica, mientras se mantenga la neutropenia³⁶. No hay estudios que comparen la continuidad de la profilaxis versus la suspensión.

Niños

Es seguro suspender el uso de antimicrobianos después de 48 horas en caso de demostrarse una etiología viral, ante una evolución favorable³⁷. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.**

En el caso de NFBR, se han visto respuestas favorables al suspender antimicrobianos después de 24 horas afebril¹³⁶. En caso de NFAR sin etiología demostrada, también se ha estudiado acortar las terapias antimicrobianas ante una evolución favorable, sin riesgo de recurrencia de infección bacteriana. Requisitos para ello son: condición afebril durante 24 horas, en forma independiente del RAN, y cobertura antimicrobiana por al menos 72 horas, o alternativamente condición afebril por 48 horas, con no más de cinco días de antibioterapia empírica^{98,132,137-139}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

La duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes con foco clínico evidente y/o agente demostrado, se analizará en los tópicos respectivos de este consenso, reforzando el concepto de utilizar tratamientos individualizados (Cuadro 6).

SECCIÓN 3

Enfrentamiento de los principales focos de infección

Pregunta

¿Cuál es el enfrentamiento del niño y del adulto con neutropenia febril y sospecha de compromiso infeccioso del sistema nervioso central (SNC)?

Introducción

Los pacientes inmunosuprimidos (IS) son susceptibles a infecciones neuro invasoras por patógenos usuales, inusuales, emergentes y re-emergentes¹⁴⁰. Pueden estar involucrados diversos agentes como virus, bacterias, hongos y parásitos. Estas infecciones en pacientes IS tienen una alta mortalidad y representan un gran desafío clínico. Los síntomas y signos de infecciones del SNC pueden ser bizarros y existir factores confusivos por efectos de la terapia inmunosupresora, la presencia de falla renal y/o hepática, trastornos metabólicos, toxicidad por fármacos, etc. Es importante considerar los factores epidemiológicos y las profilaxis anti-infecciosas recibidas^{140,141}.

Frente a la aparición de síntomas neurológicos nuevos en pacientes neutropénicos, como paresias, cefalea, confusión, acompañados o no de fiebre, se debe sospechar una infección del SNC. Requiere una evaluación sistemática, un diagnóstico temprano e instauración de terapia antimicrobiana empírica apropiada y precoz, idealmente monitorizado. En pacientes IS pueden estar involucrados más de un patógeno oportunista en forma simultánea¹⁴¹.

Etiologías

La epidemiología de las infecciones del SNC depende del tipo, causa y del grado de inmunosupresión. Los pacientes con cáncer hematológico que tienen el mayor riesgo de infecciones del SNC son los receptores de TPH alogénico (incidencia 15%). Hongos (*Aspergillus* spp.) y *Toxoplasma gondii* son los agentes más frecuentes.

Mucormicosis es diagnosticada en 0,1% de los pacientes adultos con cáncer hematológico. Se ha reportado un incremento de 1 a 1,9% en la incidencia de esta en LMA. En 10 a 20% de los pacientes con mucormicosis pulmonar ocurre compromiso del SNC^{142,143}.

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) causada por virus JC es inusual (< 1%), pero frecuentemente fatal y afecta de, preferencia, a receptores de TPH alogénico. También puede ocurrir en usuarios de rituximab o en receptores de múltiples líneas de tratamiento inmunosupresor¹⁴⁴.

Listeria monocytogenes tiene predilección por los hospederos inmunocomprometidos^{145,146}.

Cuadro 6. Reevaluación del paciente con neutropenia febril a las 72 h. De Guía 2005 a Guía 2023

Guía 2005	Guía 2023
¿Qué ajuste de terapia antimicrobiana realiza en pacientes con NFBR y NFAR de Infección bacteriana invasora sin etiología demostrada? Mantener tratamiento antimicrobiano hasta obtener un RAN $\geq 500/\text{mm}^3$. No hay recomendación específica respecto a ajuste sin etiología. Si la evolución es favorable en NFAR, después de 72 h, se aconseja retirar la cobertura anti CGP y anti-<i>Pseudomonas</i> spp. si no se han aislado estos agentes en los cultivos obtenidos al ingreso del paciente	Evolución favorable En pacientes pediátricos y adultos con NF, el tratamiento antimicrobiano empírico puede suspenderse o cambiar a vía oral, si permanecen afebriles por 24-48 horas en NFBR y al menos 72 horas en NFAR, clínicamente estables, en forma independiente del RAN o la duración esperada de la neutropenia. El tratamiento debe reiniciarse precozmente en caso de reaparición de la fiebre. Si el paciente presentó sepsis al ingreso, debe mantener igual esquema Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia. Sin cambios Evolución desfavorable Tanto en niños como en adultos se debe realizar re-evaluación clínica y de laboratorio exhaustiva, en búsqueda de focos. Posteriormente, escalar tratamiento antimicrobiano Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia
¿Qué ajuste de terapia antimicrobiana realiza en pacientes con NFBR y NFAR de infección bacteriana invasora con etiología demostrada? Mantenga el tratamiento antimicrobiano de amplio espectro hasta obtener un RAN $\geq 500/\text{mm}^3$. Se recomienda continuar con una terapia de espectro dirigido según sean los hallazgos microbiológicos. Frente a la presencia de <i>S. aureus</i> sensible a meticilina (SASM) la terapia de elección es cloxacilina, aunque la terapia de inicio haya sido vancomicina.	Realice ajuste de la terapia de amplio espectro a un esquema dirigido a los hallazgos microbiológicos, de manera independiente del RAN y siempre y cuando el paciente se mantenga estable, eso es: afebril al menos por 24 horas y con normalidad hemodinámica Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia. Se recomienda implementar estrategias de uso apropiado con terapias antimicrobianas ajustadas a cultivos, independientemente del RAN, en aquellos pacientes que presenten evolución clínica favorable
Cambio a terapia oral: cuándo y cuáles antimicrobianos. Consideraciones de FC/FD de la terapia No hay recomendación específica de cambio a terapia oral. Hay recomendación en caso de NFBR de manejo ambulatorio con uso de ciprofloxacino oral más amoxicilina/ác. clavulánico.	En NFBR que han iniciado terapia empírica IV, realice cambio a terapia oral cuando exista estabilidad clínica y se pueda asegurar una biodisponibilidad adecuada de los antimicrobianos orales. Se recomienda efectuar este cambio en pacientes adultos y pediátricos con evolución clínica favorable, luego de 48-72 horas de tratamiento IV Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia Se recomienda usar fluoroquinolonas o amoxicilina/ác. clavulánico como monoterapia o bien, la combinación de estas. Esta última podría preferirse dada la presencia de CGP como etiología. Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia Considere que estos esquemas no deberían utilizarse si hubo uso previo de profilaxis con quinolonas Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia
Suspensión de tratamiento antimicrobiano en pacientes con NF En pacientes con NFAR, mantenga un mínimo 7 días la terapia, asegurando 48 hrs afebril y RAN $\geq 500/\text{mm}^3$. Si RAN $< 500/\text{mm}^3$, completar 14 días. En pacientes con NFBR, con RAN en ascenso y al menos 48 hrs afebril, no hay recomendación de duración	Niños: Suspenda la antibioterapia después de 48 horas, si se demuestra una etiología viral y la evolución es favorable Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia Suspenda la antibioterapia después de 24 horas afebril en NFBR y después de evolución favorable y al menos 72 horas de antimicrobianos en caso de NFAR Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia Adultos: Suspenda el uso de antibioterapia en NFAR sin etiología demostrada, con evolución favorable y después de al menos 72 horas de antimicrobianos Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia

Los pacientes que requieren neurocirugía tienen una alta tasa de infecciones bacterianas y fúngicas en el SNC. Las bacterias más frecuentemente involucradas en meningitis nosocomial posterior a intervención neuroquirúrgica son *S. aureus*, BGN fermentadores y no fermentadores (*P. aeruginosa*) y algunos anaerobios estrictos. Los pacientes portadores de válvulas derivativas o cuerpos extraños presentan infecciones por *Staphylococcus coagulasa* negativa, *S. aureus* y *Cutibacterium acnes*^{146,149}.

La infección fúngica del SNC es particularmente grave, difícil de diagnosticar y tratar; tiene, además, alta mortalidad. *Aspergillus* spp., es el agente más común seguido de *Candida* spp. y Mucorales^{150,151}.

Manifestaciones clínicas

El examen físico ayuda a categorizar los pacientes en dos grupos: *meningitis* y *encefalitis*, con combinaciones variables de estas, donde las etiologías principales son bacterias que colonizan la nasofaringe (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *Streptococcus* del grupo viridans) al igual que microorganismos oportunistas como *L. monocytogenes*, *Enterobacterales*, y *Mycobacterium tuberculosis*.

En casos de meningoencefalitis, las etiologías que han aumentado en relación a uso de nuevas terapias inmunosupresoras y agentes inmunomoduladores en pacientes IS son: VHS, VVZ, VHH-6 y amebas de vida libre, estas últimas como causales de encefalitis granulomatosa¹⁵².

En la actualidad, especialmente en niños, debe descartarse infección por SARS-CoV-2, ya que estos pacientes pueden presentar compromiso neurológico, incluyendo convulsiones, alteración de conciencia con encefalopatía, infartos hemorrágicos o isquémicos, encefalomiелitis desmielinizante aguda o síndrome de Guillain-Barré¹⁵³.

En los pacientes que presentan síntomas focales orientadores a un proceso localizado del parénquima cerebral, las etiologías más frecuentes son: *Aspergillus* spp y *T. gondii*, seguidos de mucormicosis, infecciones por *Nocardia* spp., VEB y amebas de vida libre¹⁵⁴.

Imágenes

Las neuroimágenes son de gran importancia para apoyar el diagnóstico y dirigir la terapia empírica.

La RM con contraste es la modalidad preferida debido a su sensibilidad y menor radiación. Su interpretación puede ser difícil en pacientes IS, debido a la alteración de la respuesta inflamatoria del hospedero. Para una óptima evaluación de lesiones infecciosas deben incluirse secuencias específicas. Es de mucha utilidad, para descartar edema cerebral, accidente vascular, absceso o PRES (del inglés Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome), etc.

Una angioresonancia puede ser útil para evaluar arteritis asociada a VVZ, mucormicosis o para excluir procesos no infecciosos.

La tomografía de emisión de positrones puede ayudar en pacientes seleccionados para diferenciar lesiones infecciosas de las no infecciosas¹⁵⁵.

En pacientes con lesiones ocupantes de espacio, considere otras etiologías como *Cryptococcus* sp, *Listeria* sp, *Nocardia* sp, hongos filamentosos, *T. gondii* y *M. tuberculosis*.

La punción lumbar se debe realizar con posterioridad a descartar contraindicación mediante neuroimagen. **Téngase en consideración la recomendación general de iniciar la antibioterapia idealmente antes de 60 minutos de ingresado el paciente.**

Estudio etiológico

En toda sospecha de infección del SNC se debe obtener una muestra de LCR para estudio citoquímico, tinción de Gram, tinción de calcoflúor, cultivo corriente y de hongos, y técnicas de biología molecular, fundamentalmente para la detección de virus (VHS, enterovirus y VVZ), pero también para bacterias en general, micobacterias y hongos. Se complementará el estudio del LCR con estudios serológicos en sangre orientado a la pesquisa de estos agentes infecciosos.

En pacientes con lesiones parenquimatosas focales, con estudio de LCR negativo y ausencia de foco infeccioso extracraneal, se debe considerar una biopsia estereotáxica o resección neuroquirúrgica, y realizar tinciones (Gram, Ziehl Nielsen, calcoflúor), cultivos (bacterias, micobacterias y hongos) inmunohistoquímica y estudios mediante biología molecular¹⁵⁶. **Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.**

Frente al diagnóstico de un absceso cerebral, existe la alternativa de punción aspirativa estereotáxica vía craneotomía o escisión quirúrgica. Se debe considerar la condición neurológica del paciente, la localización y dimensión del absceso, además del deterioro clínico e incremento del tamaño de este a pesar de tratamiento antimicrobiano¹⁴⁹. En muestras de aspirado o tejido de absceso, es imperioso realizar tinciones además de cultivos aeróbicos y anaeróbicos estrictos, ya que con frecuencia puede haber una infección mixta.

En los últimos años se han producido importantes avances en las técnicas diagnósticas, fundamentalmente en los test de biología molecular que han impactado dramáticamente en la detección precoz y manejo de las infecciones del SNC, permitiendo, además, de-escalar de terapia empírica; son más sensibles que el cultivo convencional o detección de antígenos y permiten de manera rápida descartar una gran variedad de agentes bacterianos, virales y también levaduras como *Cryptococcus* sp¹⁵⁷⁻¹⁶⁰.

Un análisis en población pediátrica sugiere que galactomanano (GM) y RPC en LCR son valiosas herramientas complementarias en el diagnóstico de micosis invasora del SNC y útiles para identificar de mejor manera el agente

causal, ya que el diagnóstico convencional con cultivo es de baja sensibilidad^{141,151,154-157,159,161}. También ha sido revisado en criterios recientes definidos por la EORCT el rol diagnóstico de GM en aspergilosis invasora en suero y LCR; en este último se considera un valor > 1 como significativo^{160,162}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.** Es importante recordar que el uso sistémico de terapia para profilaxis antifúngica ha demostrado en adultos, producir una disminución del rendimiento del examen para diagnóstico de IFI.

El valor de la RPC fúngica en LCR es menos claro. En relación al beta d-glucano (BDG) en LCR existen datos muy limitados; las guías pediátricas mencionan su uso, cuya evaluación carece de una clasificación de fuerza de recomendación¹⁶⁰.

Terapia de las infecciones del sistema nervioso central

Los factores epidemiológicos, biomarcadores, serologías y las profilaxis recibidas son de gran utilidad para orientar la terapia empírica¹⁶². En adultos IS con sospecha de meningitis la terapia antimicrobiana empírica debe ser dirigida contra *L. monocytogenes* con ampicilina más cobertura estándar para *S. pneumoniae* y BGN que incluya *P. aeruginosa* con una cefalosporina de 4º generación como cefepime o un carbapenémico¹⁶³. En niños, la terapia antimicrobiana debe ser 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 comunidad¹⁰⁷.

Siempre considere eventuales terapias antimicrobianas previas, colonización por agentes resistentes y la epidemiología institucional. En algunos casos debe considerarse la disminución de la inmunosupresión en el manejo de estos pacientes.

Los pacientes con sospecha de encefalitis por VHS deben recibir aciclovir IV. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**¹⁵⁶. Frente a infección por CMV la recomendación es uso de ganciclovir o foscarnet¹⁵⁶. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.** Si se sospecha una encefalitis por VHH-6 la indicación es ganciclovir o foscarnet IV. Se sugiere efectuar, además, la disminución de la terapia inmunosupresora. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia**¹⁵⁶.

Los pacientes con sospecha y factores de riesgo de infecciones fúngicas del SNC deben recibir terapia antifúngica empírica precozmente, en general basada en voriconazol o anfotericina B liposomal^{151,160,161}.

Existen dos barreras que dificultan la llegada del antimicrobiano al sitio de acción: la barrera sangre-cerebro y sangre-LCR. En este contexto, es necesario altas dosis de antimicrobianos para lograr concentraciones óptimas en

Cuadro 7. Recomendaciones para el tratamiento empírico inicial de las infecciones del SNC en pacientes con neutropenia febril

Meningitis bacteriana Tratamiento empírico	En niños: ampicilina + cefalosporina de 3a generación + vancomicina En adultos: cefepime + ampicilina IV o meropenem + vancomicina según sea la epidemiología institucional + dexametasona (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia
Meningitis viral	Aciclovir IV o ganciclovir IV frente a la sospecha de VHS o CMV, respectivamente Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia
Meningitis fúngica	Anfotericina liposomal o voriconazol Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia
Ventriculitis	A toda edad: meropenem + vancomicina IV + terapia intraventricular (vancomicina o amikacina, según etiología) Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia
Absceso cerebral	A toda edad: cotrimoxazol + cefepime + metronidazol o meropenem + vancomicina Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia

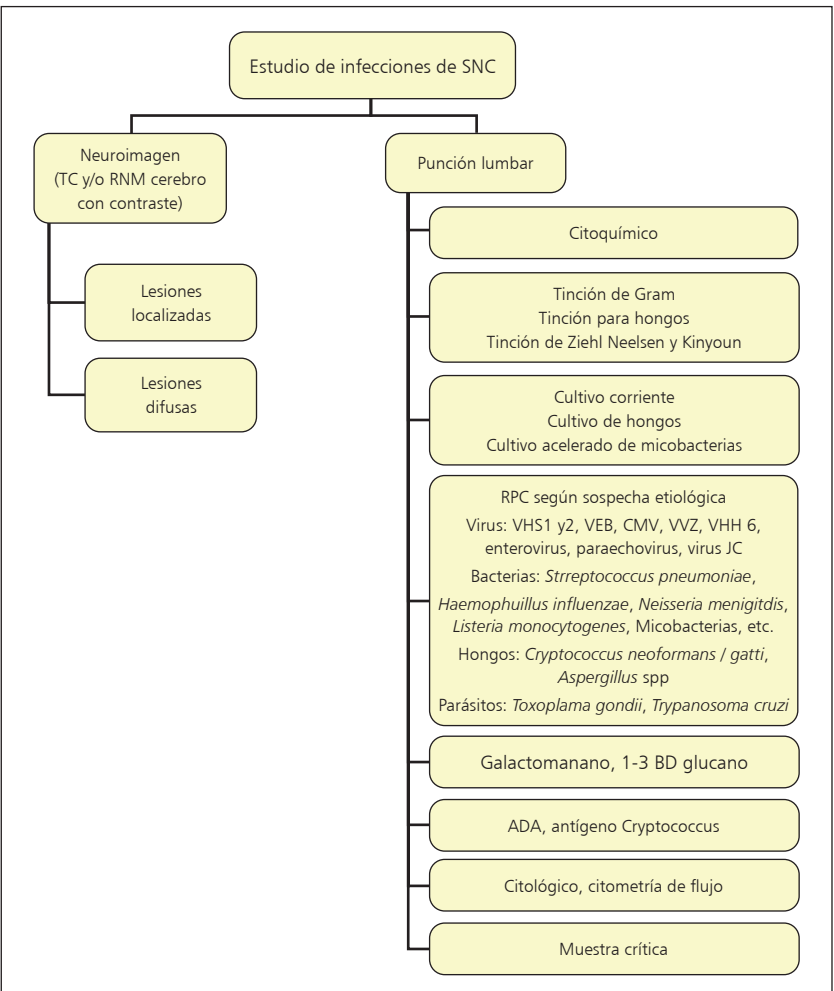


Figura 2. Estudio etiológico de las infecciones del sistema nervioso central.

el sitio de acción, lo que en muchos casos puede dificultar el tratamiento de estas infecciones. El uso de tratamientos antimicrobianos intratecales en caso de ventriculitis podría ser de utilidad para la rápida esterilización del LCR¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

Una vez que se cuente con orientación etiológica, se debe efectuar el ajuste de terapia anti-infecciosa (Cuadro 7 y Figura 2).

Pregunta

¿Cuál debe ser el enfrentamiento del niño y del adulto con neutropenia febril y sospecha de enterocolitis neutropénica?

La enterocolitis neutropénica (EN) es una complicación relativamente frecuente y potencialmente grave en niños y adultos que desarrollan neutropenia profunda secundaria a quimioterapias, que provocan daño de mucosas, agravado por infiltración maligna, radioterapia o infecciones.

Aunque la patogenia exacta no está bien definida, la asociación de neutropenia profunda con una lesión de la mucosa intestinal y el sistema inmunológico debilitado, parecen ser el común denominador de la EN. Estas condiciones iniciales conducen a edema de la pared intestinal, vasos congestionados y una superficie mucosa erosionada, que se vuelve más vulnerable a la invasión intramural de bacterias, virus y hongos. No hay estudios randomizados o estudios de cohorte de alta calidad respecto a su diagnóstico y tratamiento. Las revisiones solo dan evidencia y recomendaciones basadas principalmente en opinión de expertos¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

Epidemiología

La incidencia, según revisiones sistemáticas, es de 5,3% en adultos¹⁶⁸ y en niños, según diferentes publicaciones, se reporta entre 0,4 y 9% , con una mortalidad variable en las diferentes series, que oscila entre 1 y 26%^{170,171}. Esta varia-

bilidad está dada por la falta de consenso en la definición diagnóstica en los estudios; no obstante, la disminución de la mortalidad es categórica en los últimos años, debido al diagnóstico y tratamiento más precoces. El diagnóstico se basa actualmente en la combinación de **criterios clínicos**: fiebre, dolor abdominal y neutropenia, generalmente después de la quimioterapia citotóxica y **criterios radiológicos** en la ecografía y TAC abdominales con engrosamiento de la pared del intestino (generalmente el ciego y el colon ascendente)¹⁶⁸. El engrosamiento de la pared mayor a 9 mm se asocia a mayor gravedad y mortalidad¹⁷².

Imágenes

En pacientes pediátricos, la ecografía sigue siendo una herramienta importante porque es económica, fácilmente disponible, evita la radiación o el uso de medio de contraste y sirve para el seguimiento de los pacientes frente a la terapia. La TAC abdominal se prefiere para pacientes con sospecha de perforación o complicaciones intra-abdominales y en centros con poca experiencia en ultrasonido¹⁷².

La TAC es el método recomendado para adultos, por resultar más específica para su diagnóstico.

Diagnóstico

La definición de EN más utilizada y modificada, aunque no validada, es la de Nesher y Rolston que define signos mayores y menores para el diagnóstico¹⁷³ (Tabla 8).

Microbiología

La etiología de la EN es polimicrobiana acorde a la microbiota intestinal, principalmente BGN, CGP, anaerobios estrictos y *Candida* spp. Los BGNs más frecuentes son: *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., y *Bacteroides* spp., sumados a algunas CGP como *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., BGP como *Bacillus* spp., *Clostridioides difficile*, otros anaerobios estrictos del tubo digestivo bajo y hongos, específicamente *Candida* spp. También algunos virus como CMV, ADV, rotavirus y astrovirus se asocian a esta entidad. La etiología polimicrobiana requiere de un análisis individualizado para su interpretación.

Terapia

Frente a la sospecha diagnóstica de EN, debe instaurarse manejo precoz para evitar progresión de la enfermedad y sepsis grave. Se recomienda indicar reposo intestinal y tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro, basado en la epidemiología institucional y sus patrones de resistencia, con fármacos activos frente a BGNs entéricos, *Pseudomonas* spp. y anaerobios estrictos del tubo digestivo bajo, incluyendo *C. difficile* si no está descartado. Frente a la sospecha de CGP resistentes, se sugiere considerar precozmente el uso de vancomicina o linezolid^{36,174,175}.

Tabla 8. Criterios diagnósticos clínicos y radiológicos según Nesher y Rolston 2013*

Criterio	Hallazgo
Mayor	Neutropenia RAN ≤ 500 células/mm ³ Engrosamiento de la pared intestinal por TAC > 4 mm [corte transversal] en cualquier segmento, y mínimo 30 mm de longitud [corte longitudinal] Fiebre 38,3°C axilar
Menor/ inespecífico	Dolor abdominal 3 en escala visual análoga (de 1-10) Distensión abdominal Cólico abdominal Diarrea

*Ref 173.

El tratamiento antifúngico de primera línea debe tener actividad frente a *Candida* spp (equinocandinas) y se recomienda prescribir si los HCs son positivos para un hongo o si hay falta de respuesta terapéutica luego de 72 horas de terapia antibacteriana adecuada, con persistencia de la neutropenia, fiebre y síntomas de enterocolitis, o antes si la evolución es desfavorable¹⁷⁶.

La duración del tratamiento antimicrobiano es controversial y no está definida. En adultos y niños con EN no complicada, se recomienda terapia prolongada hasta después de la resolución de la neutropenia (≥ 500 células/mm³) y de los síntomas. En niños se recomienda prolongarla, además, en caso de bacteriemia, infección por *C. difficile*, peritonitis o abscesos intraabdominales¹⁷². Considere de-escalar tratamiento antimicrobiano después de 48 horas si la evolución clínica es satisfactoria: suspenda amikacina, cambio de carbapenémicos a cefepime o piperacilina/tazobactam, según corresponda¹⁷⁷.

En ciertas situaciones, en que se sospecha que la recuperación de la neutropenia será muy lenta debe evaluarse el riesgo de toxicidad, resistencia antimicrobiana y reactivación de su patología oncológica.

Se debe estar atento a las complicaciones: sangrado persistente, perforación intestinal, abscesos intra-abdominales o síndrome compartimental ya que estas, pueden requerir, eventualmente, de un tratamiento quirúrgico (Cuadro 8).

Pregunta

¿Cuál debe ser es el enfrentamiento del niño y del adulto con neutropenia febril e infiltrados pulmonares?

Epidemiología

Hasta 25% de los pacientes con neutropenia profunda y prolongada desarrollan infiltrados pulmonares que no

Cuadro 8. Recomendaciones para el manejo y tratamiento de la enterocolitis neutropénica	
Diagnóstico	Utilice criterios mayores y menores clínicos y radiológicos Recomendación fuerte, débil calidad de evidencia.
Tratamiento	Indique antimicrobianos de amplio espectro. Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia. Cobertura según epidemiología institucional, para bacterias aerobias y anaerobias estrictas, BGN y CGP. • piperacilina/tazobactam • meropenem o imipenem • cefepime + metronidazol • ceftazidima + amikacina + metronidazol. Considere adicionar tratamiento para <i>C. difficile</i> si hay alta sospecha. Recomendación débil, baja calidad de evidencia. Considere de-escalar tratamiento antimicrobiano después de 48 horas si la evolución clínica es satisfactoria. Recomendación débil, baja calidad de evidencia. Considere adicionar terapia antifúngica con equinocandinas, frente a la persistencia de neutropenia, de fiebre y síntomas de EN después de 72-96 horas de tratamiento antimicrobiano. Recomendación débil, baja calidad de evidencia.
Medidas de soporte	Reposo intestinal, hidratación parenteral, nutrición parenteral si se requiere.

responden a una terapia antimicrobiana de amplio espectro¹⁷⁸. Estos infiltrados pulmonares pueden tener diversas etiologías, principalmente bacterias, hongos y virus, debiéndose considerar algunas causas no infecciosas en el diagnóstico diferencial (Tabla 9).

En un estudio retrospectivo de E.U.A en 801 pacientes adultos con cáncer hematológico, durante quimioterapia de inducción se diagnosticó neumonía en 29%, siendo más alta la frecuencia en síndrome mielodisplásico de alto riesgo, seguido por LMA y luego LLA, con una tasa de letalidad de 17¹⁷⁹. En la evaluación de los pacientes con

Tabla 9. Etiologías más frecuentes identificadas en pacientes con neutropenia febril e infiltrados pulmonares

Bacterianas	Fúngicas	Virales	Parasitarias	No infecciosas
Grampositivas: <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i>	<i>Aspergillus</i> spp. Mucorales <i>Fusarium</i> spp.	Virus influenza Virus respiratorio sincial Virus parainfluenza	<i>Toxoplasma</i> spp.	Toxicidad por fármacos Síndrome ATRA Radioterapia
Gramnegativas: <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp. <i>Haemophilus</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Nocardia</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp. <i>Rhodococcus equi</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y otras micobacterias.	<i>Scedosporium</i> spp. <i>Cryptococcus</i> spp.	Adenovirus Rinovirus/enterovirus Metapneumovirus Coronavirus SARS-CoV-2 Herpesvirus: CMV, VHS, VHH-6 y VZV.		Hemorragia alveolar Infiltración leucémica Linfangitis carcinomatosa Vasculitis.

NF con infiltrados pulmonares resulta indispensable una detallada evaluación clínica, imagenológica y microbiológica, que incluirá los procedimientos necesarios para obtener las adecuadas muestras clínicas para su apropiado estudio, optimizando su diagnóstico etiológico¹⁷⁸.

Expresión Clínica

Se debe considerar la presentación clínica, el uso de profilaxis antibacteriana y antifúngica, el momento epidemiológico de infecciones por virus respiratorios y SARS-CoV-2 u otros virus relevantes en la comunidad, además de la magnitud de aquellas manifestaciones asociadas como síntomas respiratorios altos, grado de insuficiencia respiratoria, desarrollo de sepsis, presencia de hemoptisis y el compromiso de otros órganos o sistemas y desarrollo de sepsis.

Imágenes

La radiografía de tórax tiene un bajo VPN y baja S^{180,181}. La TAC de tórax se debe anticipar al deterioro clínico en pacientes con fiebre inexplicada o infiltrados inespecíficos en la radiografía, o que tengan alta sospecha de infección fúngica pulmonar por fiebre persistente, a pesar del uso de antimicrobianos adecuados por al menos 72 horas¹⁸². En casos de NF con fiebre persistente por más de 72 horas a pesar de una antibioterapia apropiada, aproximadamente 10% tiene alteraciones en la radiografía de tórax; sin embargo, esta cifra aumenta a alrededor de 50% cuando se evalúan con TAC de tórax de alta resolución¹⁸³. Según el tipo de imágenes observadas en la tomografía se pueden plantear algunas hipótesis diagnósticas sobre su etiología¹⁸⁴, que se detallan en la Tabla 9 y que corresponden principalmente a condensación, infiltrado intersticial, nódulos, imagen en vidrio esmerilado, cavitaciones y derrame pleural.

Microbiología

Es posible considerar, tanto en niños como en adultos, muestras obtenidas mediante procedimientos no invasivos (sangre, orina, expectoración (solo en adultos), hisopado nasofaríngeo y otras muestras obtenidas mediante procedimientos invasivos (LBA)^{184,185}. Las principales muestras no invasivas están dirigidas a la obtención de HCs, la realización de paneles respiratorios que incluyen múltiples agentes virales y bacterianos (incluyendo SARS-CoV-2), antígeno de *S. pneumoniae* y *Legionella* en orina (estos dos últimos solo en adultos); galactomanano¹⁸⁶, β -D-glucano (BDG) y antígeno de *Cryptococcus* en suero (solo en adultos), carga viral de CMV en suero, ELISA para *Mycoplasma pneumoniae* en suero, detección de *P. jirovecii* por biología molecular en expectoración espontánea o inducida y así como también estudio de expectoración (solo en adultos) para tinción de Gram, cultivo corriente, calcoflúor, cultivo de hongos, baciloscopías, cultivo de Koch. En pediatría,

es particularmente importante realizar estudio de virus respiratorios a partir de muestras de nasofaringe por hisopado o aspirado^{8,187,188}.

Las muestras obtenidas mediante procedimientos invasivos son aquellas obtenidas mediante LBA y biopsia transbronquial o por punción bajo TAC o directamente de muestra por videotoracoscopia o toracotomía.

La fibrobroncoscopia con LBA es la herramienta diagnóstica de elección cuando no ha sido posible identificar la causa por técnicas no invasivas o existe sospecha de infección fúngica invasora en pacientes que estaban recibiendo profilaxis antifúngica¹⁸⁴ y está indicada especialmente en infiltrados refractarios, tardíos y difusos. Se debe practicar tempranamente y realizar un estudio microbiológico completo para bacterias, virus y hongos, según se muestra en la Figura 3. Se indicará conteo celular, citología, tinciones (Gram, KOH, blanco calcoflúor o metenamina de plata, Wright), baciloscopía, especialmente en sitios de alta endemia para tuberculosis, cultivos para bacterias, incluido micobacterias (cultivo de Koch) y cultivo de *Nocardia*, cultivo de hongos y detección de galactomanano. Los estudios con biología molecular han mejorado significativamente el rendimiento del LBA¹⁸⁹. Este estudio se orientará según la sospecha clínica mediante RPC múltiple de virus respiratorios y SARS-CoV-2, CMV, hongos como *P. jirovecii* y *Aspergillus* spp. y bacterias como *M. tuberculosis*, *Mycoplasma* y *Legionella* sp. En situaciones epidemiológicas que lo justifiquen, se adicionará RPC para *T. gondii*¹⁹⁰⁻¹⁹². Se recomienda, además, realizar determinación en suero como galactomanano¹⁸⁶.

Téngase presente que la identificación en cultivos de muestra respiratoria de agentes como *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Streptococcus* del grupo viridans, *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp. y *Candida* spp., suelen no tener relación con la etiología de los infiltrados pulmonares¹⁹³.

Sobre el lavado broncoalveolar

El mayor dilema en el enfrentamiento de un paciente con NF es decidir la realización de procedimientos invasivos como LBA, por el temor a sus complicaciones en un individuo particularmente frágil. En general, el estudio no invasivo se realiza a todos los pacientes, aunque no siempre permitirá identificar la causa de los infiltrados. Varios reportes se refieren a la utilidad y seguridad del LBA en pacientes con NF. Un estudio retrospectivo que incluyó 133 pacientes adultos con cáncer hematológico evaluados con LBA, demostró la identificación de agentes infecciosos en 39% de los casos, impactando en el manejo de 29% al obtener un diagnóstico específico o permitir la suspensión de la terapia en curso; *Aspergillus* spp. y *P. jirovecii* fueron las etiologías más frecuentemente identificadas, con un

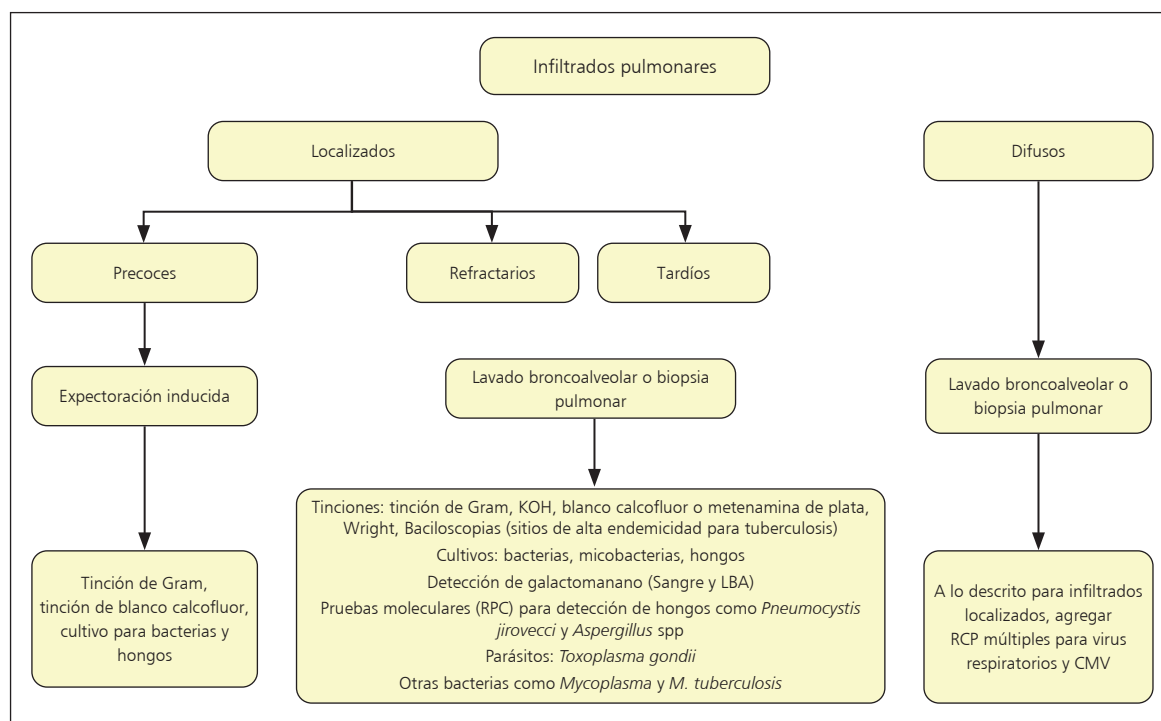


Figura 3. Evaluación diagnóstica en pacientes con infiltrados pulmonares.

bajo porcentaje de complicaciones asociadas al procedimiento¹⁹⁴. En otro estudio retrospectivo más reciente, que incluyó 90 adultos con NF, en su mayoría con cáncer hematológico, el LBA permitió precisar el diagnóstico etiológico en 44% de los casos, diagnosticándose infección bacteriana en 62,5%, fúngica en 35% y mixta en 2,5%, lo que significó cambio de terapia en 55% de los casos. Respecto a la seguridad del procedimiento, en la misma serie se describe una baja tasa de complicaciones: en pacientes no críticos, 5,6% presentó hipoxia transitoria o hemoptisis, mientras que en pacientes con apoyo de ventilación mecánica en UCI, 14,8% empeoró sus parámetros ventilatorios de manera transitoria por 48 horas¹⁹⁵. En otra serie que incluyó 92 adultos con cáncer hematológico, el LBA fue diagnóstico en 51,1% de los casos identificándose virus respiratorios, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. y *M. tuberculosis*, lo que significó ajuste de terapia en 70% y una tasa de complicaciones por el procedimiento diagnóstico de 10,9%¹⁹⁶. La literatura médica actual coincide en que el LBA tiene resultados favorables, otorga seguridad y debe ser hecho de manera precoz en un paciente inmunocomprometido con infiltrados pulmonares, si bien aún existe algún debate sobre el momento más adecuado para llevar al paciente a fibrobroncoscopia y sobre los costos asociados¹⁹⁷⁻¹⁹⁹, concluyendo, que el juicio clínico de beneficios y riesgos individualizados a cada caso, debe primar siempre en la toma de decisiones.

Sobre la biopsia pulmonar

El estudio dirigido con biopsia pulmonar, ya sea transbronquial o por punción bajo tomografía o quirúrgica, será indicado en caso de ausencia de aislamiento microbiológico e infiltrados refractarios o tardíos. La realización de este procedimiento requiere mayor evaluación por un equipo multidisciplinario y exige asegurar condiciones adecuadas de coagulación, incluyendo recuento de plaquetas sobre 50.000/mm³ 190,191,193.

Terapia antimicrobiana en el paciente con infiltrados pulmonares

Se deberá implementar terapia empírica a la brevedad posible, basado en la epidemiología, datos clínicos, imágenes y los elementos de laboratorio disponibles en la evaluación inicial, para luego ir ajustando según los resultados del estudio imagenológico más detallado y de los informes microbiológicos^{193,200}. Un esquema antimicrobiano como el recomendado para episodios de NF de alto riesgo asociado a cobertura de microorganismos atípicos contemplando fluoroquinolonas o macrólidos, antifúngicos triazólicos en caso de imágenes sugerentes de hongos filamentosos o cotrimoxazol si las características del infiltrado apoyan neumonía por *P. jirovecii* puede ser adecuado para la mayoría de los pacientes, mientras se obtienen los resultados del estudio microbiológico.

En pacientes con sospecha de aspergilosis invasora (AI) se recomienda determinar el antígeno GM en sangre

y en muestra de LBA. En pediatría, la detección de antígeno GM no ha demostrado ser un buen indicador para el inicio de terapia antifúngica, pero puede utilizarse para el seguimiento de tratamiento^{50,201}.

Terapias específicas en pacientes con infiltrados pulmonares

A continuación, se describen opciones terapéuticas según la etiología:

- **Influenza:** Iniciar oseltamivir para completar 10 días^{202,203}.
- **Virus respiratorio sincicial:** El tratamiento usualmente es sintomático y terapia de soporte. Se podría ofrecer ribavirina nebulizada, considerando que su uso IV no ha demostrado beneficio. Sin embargo, este medicamento no se encuentra fácilmente disponible en Latinoamérica.

Tabla 10. Principales tipos de infiltrados pulmonares y su posible relación con etiologías infecciosas

Tipo de infiltrado	Microorganismos más probables
Condensación	Bacterias, <i>Aspergillus</i> spp
Infiltrado intersticial	Virus respiratorios, virus de la familia <i>Herpesviridae</i> , bacterias atípicas
Vidrio esmerilado	Virus, bacterias atípicas, <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Micronódulos	Bacterias, virus, micobacterias
Nódulos	<i>Aspergillus</i> spp, mucorales, bacterias en general, <i>Nocardia</i> sp Nódulos excavados <i>Aspergillus</i> spp, mucorales, <i>Actinomyces</i> sp, <i>Nocardia</i> sp, neumonía bacteriana
Engrosamiento septal	Bacterias atípicas
Cavitación	Micobacterias, bacterias (<i>S. aureus</i>)
Derrame pleural	Bacterias

- **Citomegalovirus (CMV):** Se recomienda el uso de ganciclovir, y foscarnet como alternativa frente a resistencia a ganciclovir o podría considerarse una opción válida para evitar profundizar la pancitopenia. Intente reducir la intensidad de la inmunosupresión, en la medida de lo posible y considere la adición de inmunoglobulina G estándar (IGIV), teniendo presente que los títulos de anticuerpos específicos anti-CMV pueden variar según el fabricante y/o la partida del producto farmacéutico. La inmunoglobulina específica contra CMV, (Cytogam™, no disponible en el mercado chileno en la actualidad) se ha utilizado con éxito de manera anecdótica. Puede ser adicionada a los fármacos, especialmente en pacientes con CMV resistente^{192,204,205}.
- ***Pneumocystis jirovecii*:** Se debe iniciar manejo con cotrimoxazol IV. En pacientes alérgicos se describen como alternativas el uso de primaquina + clindamicina, atovuona o pentamida.
- ***Aspergillosis* sospechada o confirmada:** La primera recomendación terapéutica es voriconazol o isavuconazol, solo deja de serlo en caso de haberse utilizado posaconazol o voriconazol como profilaxis antifúngica. Ante la sospecha de otros hongos filamentosos, se recomienda iniciar anfotericina B liposomal. Posaconazol asociado a alguna equinocandina, puede ser un recurso si fracasara o hubiera contraindicación de los anteriores²⁰⁶ (Tabla 10 y Cuadro 9).

Pregunta

¿Cuál debe ser el enfrentamiento del niño y del adulto con neutropenia febril e infecciones de piel y tejidos blandos?

La piel sana constituye una barrera contra la invasión de microorganismos. Factores como el pH, el sudor y la microbiota cutánea contribuyen a esta integridad. Los tratamientos como quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia pueden provocar importantes cambios en la piel, causando pérdida de pelo, sequedad y pérdida de producción de sudor. Sumado a esto, dispositivos invasivos como vías venosas o catéteres vasculares que rompen esta barrera natural, permiten la colonización por CGP y BGN²⁰⁷. El compromiso cutáneo en NF, puede ser la expresión de una infección generalizada y presentarse como úlceras (hongos, micobacterias), vesículas (virus), nódulos (hongos, micobacterias, bacterias), ectimas gangrenosas (bacterias como *Pseudomonas* sp y *S. aureus*, entre otras) o lesiones necróticas (hongos filamentosos como *Aspergillus* spp y *Fusarium* sp). Su diagnóstico etiológico exige una correcta obtención y transporte de muestras, de preferencia un trozo de tejido de la zona afectada, depositada en un recipiente estéril sin preservante; si el trozo es muy pequeño, agregue unas gotas de suero

Cuadro 9. Recomendaciones para el enfrentamiento del niño y adulto con neutropenia febril e infiltrados pulmonares

Diagnóstico	Solicite radiografía de tórax al ingreso en todo paciente que presenta signos o síntomas respiratorios. Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia. Complemente con TAC de tórax si sospecha neumonía y/o si la NF persiste o es de evolución desfavorable, aún sin signos clínicos evidentes de infección pulmonar. Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia. Realice LBA en pacientes con infiltrados refractarios y difusos, en pacientes con compromiso pulmonar de etiología desconocida o de probable etiología fúngica, viral o bacteriana detectadas y evolución desfavorable. Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
Tratamiento	Inicie antibioterapia empírica de acuerdo al tipo de infiltrado y a la epidemiología institucional. En caso de etiología conocida, utilice terapia específica como primera línea. Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.

Adaptado de Consenso SLIPE 2021 y Consenso Sociedad Española de Infectología y Microbiología

fisiológico (NaCl 0,9 %) estéril para evitar la desecación. Si se van a solicitar estudios microbiológicos tradicionales, biología molecular y estudios histopatológicos, es ideal obtener varios trozos para mejorar el rendimiento de los estudios. Si no es posible realizar una biopsia, se recomienda la obtención de secreción serohemática por punción aspirativa desde una lesión; no es recomendable la obtención de muestra mediante tórula por no ser representativa del proceso mórbido. En tejido, solicitar una tinción de Gram y cultivo aeróbico (cultivo corriente).

Si se sospecha la presencia de anaerobios estrictos en colecciones purulentas, es recomendable aspirar el contenido del absceso empleando una jeringa y llevar de inmediato al laboratorio. Alternativa, si demorara su traslado al laboratorio, es colocar el aspirado de la lesión en medios de transporte destinados a su preservación: el procesamiento debe ser rápido (menos de una hora) y se debe solicitar tinción de Gram y cultivo para anaerobios.

Frente a la presencia de nódulos, está indicado efectuar una biopsia para estudio anatómo-patológico y microbiológico con: tinción de Gram, cultivo corriente, directo y cultivo de hongos; este proceder se fundamenta en la hipótesis de embolia séptica o infección fúngica hematológica por *Candida* spp., *Aspergillus* spp. y/o *Fusarium* spp., principalmente.

En lesiones vesiculosas o ulceradas compatibles con varicela, herpes zoster o herpes simplex diseminado, solicite RPC para estos virus en una muestra obtenida mediante un frotis de la base de la lesión (S y E cercana a 90%).

El tratamiento debe indicarse según la causa sistémica de la lesión y la etiología microbiana específica. Consideración especial merece el *shock* tóxico por *Streptococcus pyogenes* (beta hemolítico grupo A) con foco cutáneo, donde la cirugía es primordial. En este caso, el esquema antimicrobiano es la asociación de penicilina G más clindamicina, ambas en dosis altas, sumada a la adición de inmunoglobulina IV.

Debe considerarse como tratamiento empírico en sospecha de infección bacteriana el uso de vancomicina y un betalactámico con actividad anti-pseudomonas y ajustarse con resultados microbiológicos^{36,200}. **Recomendación fuerte, débil calidad de evidencia.**

Pregunta

¿Cuál debe ser el enfrentamiento del paciente neutropénico con sospecha de sepsis y *shock* séptico?

Sepsis, de acuerdo a consensos internacionales actuales, se define como una disfunción orgánica que amenaza la vida causada por una disregulación de la respuesta inmune a la infección y *shock* séptico como un subgrupo de pacientes cursando una sepsis en los cuales

las anormalidades circulatorias, metabólicas y celulares son profundas y aumentan sustancialmente el riesgo de mortalidad²⁰⁸.

Sepsis y *shock* séptico son las causas más frecuentes de ingreso a UCI y de muerte en pacientes con neoplasias hemato-oncológicas o tumores sólidos en tratamiento quimioterápico intensivo, especialmente si están cursando con neutropenia, siendo esta un factor de alto riesgo de mortalidad^{209,210}.

Solo 2% de los pacientes pediátricos con afecciones hemato-oncológicas no sometidos a TPH hospitalizados, requieren ingreso a UCI; 70% de ellos corresponden a neoplasia hematológica y la mayoría en etapa de inducción. Las principales causas de ingreso son falla respiratoria (40%), sepsis (25%) y convulsiones (16%)²¹¹.

La mortalidad por sepsis o *shock* séptico en pacientes adultos neutropénicos va desde 40% a 60% dependiendo del estudio y año de publicación^{212,213}.

A la fecha, no existen estudios que muestren evidencias para diferenciar el tratamiento de sepsis y *shock* séptico en pacientes neutropénicos comparado con no neutropénicos. En pacientes con NF no existen estudios randomizados²¹²; la mayoría de las recomendaciones están basadas en estudios de pacientes no neutropénicos y en opinión de expertos²⁰⁹. El Consenso Nacional del año 2005 no hizo una recomendación especial en relación a sepsis y *shock* séptico.

Los pacientes con NFAR tienen un mayor riesgo de desarrollar sepsis. En niños existe un modelo de predicción de sepsis propuesto y validado por el grupo chileno del PINDA^{18,69}. Este modelo combinó: edad ≥ 12 años, PCR cuantitativa ≥ 90 mg/L e IL 8 ≥ 300 pg/mL al ingreso y a las 24 horas de hospitalización, identificando un riesgo para sepsis de 7 a 46% con un riesgo relativo de 6,7 (IC 95%: 2,3-19,5).

En adultos no existe una herramienta validada para predecir sepsis en pacientes neutropénicos. Actualmente, se recomienda adoptar un modelo de categorización de riesgo de sepsis validado e incorporarlo en la práctica clínica rutinaria. **Fuerte recomendación, moderada calidad de evidencia.**

Herramientas para el diagnóstico temprano de sepsis

Un gran estudio retrospectivo de más 2.000 adultos cursando una sepsis grave, mostró que los pacientes en quienes se inició terapia adecuada precoz (antes de una hora desde caer en hipotensión arterial) tuvieron mejor sobrevida y cada hora de retraso fue asociado con disminución de 7,6% de sobrevida²¹⁴.

De gran importancia es la evaluación diaria de los pacientes por un equipo multidisciplinario que debe incorporar médicos intensivistas y oncólogos. Existen diferentes *screening* de sepsis; el uso de estos ha demostrado disminuir la mortalidad. Bokhari y cols., comprobaron

que el chequeo de signos tempranos de sepsis (FR, FC, temperatura, P. arterial sistólica, estado de conciencia, diuresis horaria) y el involucramiento de intensivistas puede disminuir la mortalidad en 20% en este grupo de pacientes²¹⁵.

Los cinco desafíos a enfrentar en la primera hora son: medición de la concentración plasmática de lactato, obtención de cultivos, administración de antimicrobianos de amplio espectro, administración rápida de fluidos y posiblemente vasopresores para mantener la presión arterial en los pacientes en *shock*²¹⁶.

Pregunta

¿Qué biomarcadores de sepsis son útiles para un adecuado manejo del paciente con neutropenia febril?

Niños

En los últimos años, se han estudiado diferentes biomarcadores para diagnosticar sepsis en el paciente con NF. Dentro de estos se destacan la PCR, PCT, bicarbonato sérico y lactato sérico. 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. En este grupo de pacientes, 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 Chile⁶⁹ y que en el estudio de Phillips R y cols.⁷⁰ mostró un OR de 1,81 (IC 95% 1,48-2,28). 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 seriadas³⁴.

Adultos

Como se mencionó anteriormente, el uso de biomarcadores no está recomendado para guiar el uso de antimicrobianos en pacientes adultos cursando una NF³⁶.

Otros biomarcadores a considerar son la medición de BDG y GM ante la sospecha de IFI.

Los protocolos de RPC multiplex modificados pueden usarse para apoyar el diagnóstico etiológico y también para identificar pacientes colonizados por bacterias multirresistentes^{209,217}.

Tratamiento antimicrobiano del paciente neutropénico con sepsis /shock séptico

El tratamiento empírico con antimicrobianos de amplio espectro, con cobertura anti-pseudomonas, debe ser iniciado inmediatamente en pacientes neutropénicos con sepsis. Se recomienda como tratamiento inicial meropenem o imipenem/cilastatina dependiendo de la epidemiología institucional, considerando un tratamiento combinado con un aminoglucósido en pacientes neutropénicos con *shock* séptico, el que se recomienda suspender cuando el paciente esté estabilizado²⁰⁹.

Se recomienda, además, adicionar un glicopéptido en pacientes con inestabilidad hemodinámica, especialmente si la sospecha de foco es neumonía, infección de piel y tejidos blandos o infección de CVC^{36,137,209}.

En pacientes adultos con *shock* séptico, que no estén recibiendo profilaxis antifúngica, considere agregar terapia contra *Candida* spp³⁶.

Diferentes estudios en adultos y niños han demostrado que el factor de riesgo más importante para una infección por un agente resistente es la infección o colonización previa, en especial por BGN; se recomienda considerar estos datos en la elección del tratamiento, además de la epidemiología institucional. Los tratamientos empíricos iniciales deben ser revisados regularmente de acuerdo a estos datos¹³⁷.

Es importante considerar que en pacientes con infecciones por BGN resistentes se recomienda el uso de antimicrobianos betalactámicos en infusiones continuas o prolongadas para maximizar su actividad farmacocinética^{36,137,218}.

El uso de dos nuevos antimicrobianos ceftolozano/tazobactam y ceftazidima/avibactam debe ser considerado en pacientes con cáncer cursando un *shock* séptico con riesgo de estar presentando infecciones por agentes multirresistentes. En esta era de emergencia de resistencia a los antimicrobianos se debe utilizar estrategias de optimización de ellos, considerando de-escalación o suspensión de alguno de ellos cuando sea posible, según sean los datos microbiológicos y la evolución clínica¹³⁷.

El umbral de alta tasa de resistencia para asociar tratamiento no ha sido establecido y dependerá de cada centro.

Optimización farmacocinética/farmacodinámica

En los pacientes con sepsis y *shock* séptico existe una amplia variabilidad en el comportamiento FC de los antimicrobianos, desde la acumulación y toxicidad hasta la infra exposición²¹⁹. Para algunos medicamentos se observan aclaramientos más rápidos y volúmenes de distribución más grandes en el contexto de NF²²⁰, lo que implica la necesidad de indicar dosis más altas. Para complicar aún más el comportamiento FC, los pacientes pediátricos presentan características adicionales:

absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos que dificultan aún más la posibilidad de alcanzar concentraciones óptimas²²¹ siendo imperativo optimizar los regímenes de dosificación e individualizar la terapia de antimicrobianos en pediatría.

La administración de antimicrobianos mediante un enfoque que se adhiere a los principios de FC/FD y que utiliza la dosificación de regímenes optimizados para pacientes con sepsis y *shock séptico* es más probable que resulte en concentraciones de fármaco eficaces y seguras en comparación con las recomendaciones de dosificación estándares²⁰⁸. El objetivo planteado para todo tratamiento antimicrobiano es el cumplimiento de valores de índices FC/FD seleccionados, los cuales dependen de la actividad del fármaco (concentración-dependiente y/o tiempo-dependiente). La aplicación de estos principios requiere de un equipo capacitado, idealmente con la presencia de un Químico Farmacéutico clínico, además de monitoreo de las concentraciones plasmáticas de antimicrobianos y *softwares* farmacocinéticos²⁰⁸.

Algunas de las estrategias recomendadas en este escenario son: (Anexo 1).

- Infusiones prolongadas o continuas de betalactámicos^{222,223}.
- Utilización de concentraciones plasmáticas de medicamentos monitoreables como voriconazol, vancomicina, amikacina, meropenem, entre otros²²⁴.
- Optimización de índices FC/FD seleccionados^{224,225}.
- Realizar vigilancia de los eventos adversos asociados a la farmacoterapia para manejar y atenuar los riesgos²²⁶.
- Ajuste de dosificación en pacientes con disfunción renal²²⁷.

Otras recomendaciones

- Control del foco: se debe efectuar un control del foco de infección, lo antes posible, utilizando el procedimiento menos invasivo. También se deben remover los dispositivos intravasculares en caso de sospecha de infección²⁰⁹. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**
- Transfusiones de granulocitos: existen evidencias de bajo grado que los pacientes no se benefician con transfusiones de granulocitos en términos de resolución clínica de la infección. La recuperación de la neutropenia inducida por G-CSF tiene el riesgo de producir un deterioro del estado respiratorio con lesión aguda pulmonar o SDRA²⁰⁹.
- Inmunoglobulinas: existe un grado de evidencia marginal para apoyar su uso IV en este tipo de pacientes, excepto en aquellos con déficit de anticuerpos²⁰⁹ (Cuadro 10).

Pregunta

¿Cuál debe ser el enfrentamiento del niño y del adulto con neutropenia febril y sospecha de infección de catéter venoso central?

Etiología

Los dispositivos intravasculares son ampliamente usados en los pacientes que tienen cáncer, lo que conlleva un mayor riesgo de infecciones del tracto sanguíneo.

La tasa de incidencia de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a CVC en Chile, (Ministerio de Salud, Departamento de Calidad y Seguridad de la Atención. Programa de Control de IAAS, n.d.) es de 2,08 por 1.000

Cuadro 10. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano de pacientes con neutropenia febril y sepsis

Terapia antimicrobiana	El tratamiento antimicrobiano empírico con antimicrobianos de amplio espectro anti-pseudomonas debe ser iniciado inmediatamente en pacientes neutropénicos con sepsis	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
	Se recomienda el tratamiento inicial con meropenem o imipenem / cilastatina según sea la epidemiología institucional.	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
	Se puede considerar un tratamiento combinado con un aminoglucósido en pacientes neutropénicos con <i>shock séptico</i> .	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
	Adicionar un glicopéptido en pacientes con <i>shock séptico</i> .	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
	En caso de pacientes clínicamente estabilizados o detección de patógenos sensibles a los betalactámicos, es recomendado suspender los aminoglucósidos.	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
	En caso de factores de riesgo para infecciones fúngicas invasoras y / o inestabilidad cardiopulmonar no controlada, debe considerarse la terapia antifúngica.	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
	Inicio de terapia adecuada precoz (antes de 1 hr del diagnóstico de hipotensión arterial).	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
	Los betalactámicos deben ser administrados como infusión prolongada a partir de la segunda dosis. La primera debe ser administrada en el tiempo de infusión habitual.	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
	El uso de concentraciones plasmáticas de antimicrobianos puede mejorar la precisión de la farmacoterapia, sobre todo asociados a la optimización de índices FC/FD.	Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.

días de inmunosupresión en pacientes adultos inmunocomprometidos que se atienden en hospitales de mayor complejidad y de 9,74 por 1.000 días inmunosupresión en niños que se atienden en hospitales pediátricos.

En la literatura médica se describe una mortalidad asociada entre 12 y 40% dependiendo de varios factores tales como comorbilidades médicas, tipo de CVC y microorganismo causante de la infección²²⁹.

Los microorganismos que con mayor frecuencia se han aislado en pacientes pediátricos con NF con bacteriemias relacionadas a catéter son *Staphylococcus coagulasa negativa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Candida spp*¹⁰⁷.

Las manifestaciones clínicas de infección del CVC incluyen fiebre, inflamación y/o secreción en el sitio de inserción del CVC, disfunción del dispositivo, hipotensión arterial, calofríos y signos de sepsis durante el empleo del catéter^{230,231}.

Factores de riesgo:

- CVC de larga permanencia (igual o mayor 14 días).
- Alto grado de colonización de la piel.
- Administración de nutrición total parenteral continua.
- Neoplasias hematológicas (leucemias, linfomas de alto grado), TPH.
- Neutropenia.
- Trombosis.
- Edad avanzada.
- Enfermedad avanzada.
- Puntaje ECOG (Eastern Cooperative Oncologic Group) bajo.

Diagnóstico

Colonización CVC: Presencia de HC central positivo y periférico negativo. En caso de asociarse a signos clínicos o de laboratorios sugerentes de infección y ausencia de otro foco, debe considerarse como una posible ITS CVC.

Infección del sitio de inserción: Eritema, induración, mayor sensibilidad y/o exudado en un área de dos cm en torno al punto de exteriorización, con o sin aislamiento de un microorganismo. Puede asociarse o no con otros síntomas y signos de infección, tales como fiebre.

No se recomienda la obtención de torulados rutinarios de la zona de inserción del CVC, ya que es un método con baja S (23%-45%) y E (60%-63%) para predecir ITS/CVC²³².

Infección del túnel: Eritema, aumento de la sensibilidad y/o induración a más de dos cm del sitio de salida, a lo largo del trayecto subcutáneo (por dentro del *cuff*) de un catéter tunelizado (Hickman, Broviac o de hemodiálisis), con o sin infección concomitante del torrente sanguíneo.

Infección del bolsillo: Infección con salida de fluido en el bolsillo subcutáneo de un catéter totalmente implantable, con o sin asociación a un aumento de la sensibilidad,

eritema y/o induración sobre el bolsillo. Puede haber rotura espontánea y drenaje o necrosis de la piel que cubre el reservorio, con o sin infección del torrente sanguíneo concomitante

Infección del torrente sanguíneo relacionada al CVC (ITS CVC): Bacteriemia o fungemia en un paciente con un dispositivo vascular, con uno o más HCs periféricos positivos, y manifestaciones clínicas de infección (fiebre, calofríos y/o hipotensión arterial), sin otra fuente aparente de infección del torrente sanguíneo. Además, debe presentar un tiempo diferencial hasta detectar crecimiento bacteriano, de al menos dos horas entre el HC obtenido por catéter y el HC periférico, identificándose el mismo microorganismo. Este método diagnóstico tiene una S y E reportada de 72 a 100% y un VPN de 91 a 92%, lo que lo hace una herramienta diagnóstica muy útil, particularmente para prevenir el retiro innecesario del CVC en pacientes con limitadas opciones de accesos intravenosos²³². Un metaanálisis reveló una S y E acumulada para este método de 89 y 87%, respectivamente, para catéteres de corta duración y de 90 y 72% para los de larga duración²³³. Para este método se requiere de un equipo automatizado de HCs y que el volumen inoculado, así como el momento de la obtención de muestras, sean similares³⁶. Estudios recientes para evaluar el tiempo diferencial de igual o más de dos horas en pacientes con candidemia y bacteriemia por *S.aureus* muestran un desempeño deficiente de este valor para diagnóstico; por lo tanto, no debiera emplearse²³². En estos casos se recomienda el retiro del CVC independiente del tiempo diferencial de los HC positivos. En caso que exista la sospecha de ITS/CVC y el dispositivo intravascular sea removido, se puede emplear como método de diagnóstico la técnica de Maki, que consiste en el cultivo semicuantitativo del extremo distal (5 cm) del CVC²³². En caso que exista un recuento mayor o igual a 15 ufc y el mismo microorganismo sea detectado en un HC de punción periférica, se considera indicador de ITS/CVC. Este método logra rescatar microorganismos extraluminales, los cuales generalmente se ven implicados en ITS asociados CVC de corta duración, es decir aquellos instalados antes de 14 días^{234,235}.

Tratamiento

Hay avances significativos en el manejo de la infección asociada a CVC debido a múltiples factores, tanto en el estudio microbiológico con una mejor y más rápida identificación de microorganismos y de sus patrones de resistencia, como en la incorporación de nuevos agentes antimicrobianos, conceptos FC/FD, etc^{236,237}.

En cuanto a la terapia empírica, en el último consenso español se sugiere indicar inicialmente antimicrobianos betalactámicos asociados a vancomicina o daptomicina (**Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia**). El uso de linezolid no está recomendado en estos casos

(Recomendación débil, baja calidad de evidencia)³⁶. El tratamiento antimicrobiano debe ser ajustado una vez identificado el microorganismo y su susceptibilidad *in vitro*.

La remoción del CVC siempre debe realizarse si se trata de un **CVC transitorio** con sospecha o confirmación de la infección.

En caso de CVC de larga duración (tunelizados o con reservorio) la remoción es la conducta ideal; sin embargo, existen otros factores que se deben considerar antes de realizarla, como la trombocitopenia, o la disponibilidad de otros accesos vasculares centrales, entre otros. En caso de existir signos de infección del sitio de inserción, tunelitis, infección de reservorio o si el paciente presenta signos de sepsis grave o inestabilidad hemodinámica, siempre está indicada la remoción del catéter. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia³⁶.** Además, se recomienda su retiro en caso de ITS/CVC producida por *Candida* spp., *S. aureus*, BGN²³⁸ (especialmente *P. aeruginosa*) **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia^{36,232}.** La remoción del dispositivo intravascular también se recomienda en caso que la bacteriemia/fungemia o la fiebre persista luego de 48-72 horas de iniciada una terapia antimicrobiana dirigida, **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia**, en caso de endocarditis, osteomielitis o embolias periféricas y si el paciente presenta falla del tratamiento con mantención del CVC (hemocultivo CVC positivo a las 72 hrs de tratamiento), además de la recaída temprana debido al mismo microorganismo después de completar antibioterapia. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia²³².**

Finalmente, se recomienda la obtención de HCs de control después de retirado el CVC solo en caso de bacteriemias por *S. aureus* y *Candida* spp. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia**, sin existir evidencia sólida cuando la infección es causada por BGNs.

Terapia de candado (Lock therapy)

Consiste en sellar el CVC con altas dosis de antimicrobianos, con el objetivo de alcanzar una concentración suficiente para eliminar la biopelícula bacteriana. Se asocia a un anticoagulante en bajas dosis como heparina de bajo peso molecular para mantener en el lumen por varias horas, habitualmente 12 horas. Sin embargo, el procedimiento no está estandarizado, existiendo variabilidad en los protocolos de uso. Su utilización como profilaxis en CVC de larga duración en oncología no se recomienda actualmente. **Recomendación débil, moderada calidad de la evidencia.** Además, este método no puede emplearse cuando existe infección del sitio de inserción o tunelitis.

La terapia de candado asociada a terapia antimicrobiana sistémica se considera una alternativa de tratamiento

en los pacientes con catéteres de larga duración que no tienen indicación estricta de retiro y presentan limitados accesos vasculares.

Infecciones fúngicas invasoras

Epidemiología

Como se ha señalado previamente, la IFI en pacientes neutropénicos es producida mayormente por *Candida* spp. y *Aspergillus* spp., menos frecuentemente otras levaduras u hongos filamentosos y, de manera esporádica, por alguno de los agentes de las micosis endémicas según sus antecedentes epidemiológicos.

Las IFI se presentan en pacientes oncológicos de alto riesgo, como son los afectados por patología hematológica o receptores de TPH, en especial alogénico sobre autólogo, en fase neutropénica preimplantación o aquellos con aplasia medular. Clásicamente, estas ocurren como infección secundaria en episodios de NF, aunque en 5% se describen como la infección inicial.

La mayor incidencia de IFI se presenta en LMA, más que con otras leucemias agudas o crónicas y, con menor frecuencia, linfoma y mieloma múltiple²³⁹⁻²⁴¹. En niños, es más frecuente en LMA y leucemia en recaída con neutropenia prolongada. De hecho, se describen incidencias de más de 20 veces de IFI por hongos filamentosos en LMA que en linfoma y mieloma múltiple²⁴⁰. Estas diferencias, según la edad del paciente, se presentan por la neutropenia más profunda y prolongada, regímenes de quimioterapia más intensos durante la inducción y que suele manifestarse en adultos de mayor edad y con antecedentes de mielodisplasia previa⁽²⁴²⁻²⁴⁵⁾. Según publicaciones internacionales, en la etiología de las IFI predominan en 85% *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, y otras), *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*); otros hongos emergentes como *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium*, *Rhizopus* y *Mucor* representan el restante 10 a 20%²³⁹⁻²⁴¹. El grupo de *Candida* no-*albicans* resistente a azoles ha emergido en algunos centros, usualmente asociado al uso profiláctico de fluconazol^{246,247}. La frecuencia de infecciones por *P. jirovecii* varía según el tipo de cáncer^{248,249}.

Existen pocos datos epidemiológicos de IFI en pacientes adultos en Chile. En una serie retrospectiva de un centro universitario en Santiago, se registraron episodios de IFI en pacientes neutropénicos y TPH entre 2004 y 2008, identificándose como IFI más frecuente aspergilosis con una frecuencia de 63,4%, seguida de candidiasis 17,1% y mucormicosis 9,8%, y menos frecuentemente fusariosis 4,9%, aspergilosis más mucormicosis 2,4% y alternariosis 2,4%²⁵⁰. Un estudio posterior, prospectivo, efectuado en dos centros en Santiago, de NF en leucemia y linfoma que iniciaban quimioterapia, comprobó que 20%

de los pacientes con NF desarrollaron IFI, confirmando a aspergilosis con una frecuencia de 80% de estas²⁴².

Un estudio realizado en tres hospitales de niños de Santiago, Chile, entre los años 2003 y 2004, destinado a conocer la etiología de los microorganismos aislados de HCs en niños con episodios de NF, reportó 5% de IFI¹. En LLA han sido reportadas frecuencias de IFI hasta 45%, dependiendo del tipo de quimioterapia y del grado de control de la leucemia. En la experiencia multicéntrica del PINDA en la RM, en 445 episodios de NF que afectaron a 247 niños que recibieron quimioterapia por cáncer, entre 1996 y 1997, se encontró 41 episodios (9,3%) compatibles con IFI (1% demostrada, 5,2% probable y 3,1% posible). El único género demostrado fue *Candida* spp.²⁵¹. La mortalidad fue 10 veces mayor que en el grupo que no tenía infección fúngica. Un estudio más reciente de este mismo grupo, entre los años 2016 y 2020, encontró en un total de 776 NF (767 NFAR, 9 NFBR), 57 casos de IFI (7,3%) (70% de IFI probada y 30% de IFI probable). El mayor riesgo de IFI se vio en los niños con aplasia medular profunda (RAN < 500 /mm³), LMA, recaídas de LMA y de LLA con alto riesgo (esta última solo después de la quimioterapia de inducción). Estas infecciones fueron predominantemente causadas por hongos filamentosos¹².

En adultos, en los estudios nacionales ya citados, se detectó *Candida* spp. en 3 a 8% de los HCs de pacientes con episodios de NF¹⁶ y en una menor proporción, infecciones demostradas por hongos filamentosos como *Aspergillus* spp. y *Mucorales*²⁵⁰. En nuestro medio no hay datos disponibles para la incidencia de *P. jirovecii* en pacientes que cursan con episodios de NF.

La rinosinusitis fúngica es una complicación poco frecuente y grave, de alta letalidad asociada y que requiere un diagnóstico precoz para un tratamiento oportuno. El factor predisponente más común es la neutropenia profunda²⁵². Los agentes etiológicos más frecuentes son *Aspergillus* spp y *mucorales*, seguido de *Alternaria* y *Fusarium*^{253,254}.

Pregunta

¿Cuáles son los factores de riesgo para adquirir una enfermedad fúngica invasora en pacientes con neutropenia febril?

Indudablemente, el factor común más relevante es la neutropenia; tanto en niños como en adultos, aquellos con neutropenia profunda (RAN < 100 cel/mm³) durante más de 10 días, son los que presentan mayor riesgo de IFI^{255,256}. Otros factores de riesgo relevantes que inciden en la frecuencia de IFI por *Candida* son la mucositis oral y gastrointestinal graves^{257,258-261}, uso de CVC^{262,263}, nutrición parenteral, falla renal aguda, *shock* séptico y uso de antimicrobianos. Existe otra serie de factores que pueden ser comunes para las diferentes IFI, incluyendo aquellas por hongos filamentosos tales como el uso de

corticosteroides en dosis altas^{259,264-266}, la inmunosupresión asociada a medicamentos, la condición biológica, comorbilidades como diabetes mellitus, EPOC, falla hepática y renal, tabaquismo y la infección por CMV por su rol inmunomodulador^{267,268} (Tabla 11).

Chang HY y cols., efectuaron una revisión de la literatura médica constatando una IFI en 10 a 40% de las autopsias en pacientes con cáncer hematológico, siendo factores de riesgo determinantes haber recibido antimicrobianos de amplio espectro y terapia corticoesteroidal²⁶⁹. En un estudio de factores de riesgo de IFI por hongos filamentosos en pacientes con LMA que iniciaban quimioterapia, se identificó una tendencia estadística de asociación de la mucositis grado ≥ 3 y la disfunción renal/hepática con candidiasis y el género femenino con mayor mortalidad²⁷⁰.

En particular para hongos filamentosos, se debe agregar como factor de riesgo específico la exposición medioambiental; numerosos reportes asocian construcciones en hospitales con brotes de aspergilosis invasora en pacientes profundamente inmunocomprometidos. Esta situación ocurre por el significativo incremento de dispersión de conidias de *Aspergillus* spp. a través del aire que, debido a su pequeño tamaño, 2 a 3 μ, tienen la capacidad de llegar por vía aérea hasta los alvéolos pulmonares de los pacientes susceptibles. Por lo que la ausencia de filtros HEPA, la exposición a construcciones y renovaciones de espacios físicos en los hospitales que atienden a pacientes onco-hematológicos pasan a ser factores de riesgo de IFI^{268,271}.

También se han descrito factores genéticos que con-

Tabla 11. Factores de riesgo para contraer una infección fúngica invasora

• Neutropenia < 100 céls/mm ³ por más de 10 días
• Mucositis oral y gastrointestinal
• Ausencia de profilaxis con fluconazol
• LMA, TPH alogénico, aplasia medular
• Uso de corticosteroides o inmunosupresores
• Catéter venoso central
• Nutrición parenteral central
• Shock séptico
• Uso de antimicrobianos
• Comorbilidades: diabetes mellitus, EPOC, tabaquismo
• Edad sobre 50 años
• Infección por CMV
• Uso de ibrutinib (inhibidor de tirosina quinasa)
• Exposición ambiental: construcciones, ausencia de filtros HEPA
• Infecciones virales: influenza y COVID-19 grave

fieren mayor susceptibilidad del hospedero a contraer AI, tales como polimorfismos en genes de la inmunidad innata, variación en la expresión de receptores como *toll like receptors* (TLR), de citoquinas y de sus receptores 35 y déficit de dectina 2^{268,272}.

Recientemente se ha reportado que pacientes que reciben el inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton (Ibrutinib) presentan mayor frecuencia de aspergilosis, incluyendo compromiso pulmonar y cerebral, así como también infecciones por *P. jirovecii*, *C. neoformans* y otros hongos transmitidos a través del aire ambiental²⁷³. Las infecciones virales tales como influenza grave, y desde el 2020 la COVID-19 han sido identificadas como condiciones que pueden complicarse con infecciones por hongos filamentosos^{274,275}.

Si bien las profilaxis antifúngicas disminuyen la incidencia de IFI, bajo el uso de estas pueden emerger IFI, ya sea por levaduras u hongos filamentosos, lo que se conoce como IFI de escape (del inglés “*breakthrough*”). En casos de candidemia de escape en pacientes receptores de TPH recibiendo equinocandinas o azoles profilácticos, se ha identificado la neutropenia prolongada y el uso de corticosteroides como factores de riesgo independientes en su desarrollo²⁴⁶. A su vez, si la profilaxis se efectuó con antifúngicos con actividad anti-hongos filamentosos, la neutropenia prolongada²⁴⁷ o el uso de inmunosupresores son factores independientemente asociados.

Diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras

Diagnóstico de las infecciones fúngicas invasoras

Para el diagnóstico de IFI se considerará la historia clínica, el examen físico, la microbiología convencional, biomarcadores, biología molecular, imágenes y procedimientos.

Historia clínica y examen físico

En un paciente con NFAR persistente, los síntomas y signos clínicos que pueden hacer sospechar una IFI son: compromiso rinosinusal expresado como congestión nasal, dolor rinosinusal, orbitario o cefalea, epistaxis, tumefacción ocular, proptosis o pérdida de la agudeza visual unilateral²⁷⁶; compromiso pulmonar expresado con tos y disnea, que puede evolucionar a dolor torácico o hemoptisis; compromiso de piel, con lesiones maculares, papulares o zonas de necrosis con ulceración central; compromiso abdominal y digestivo, con disfagia sugerente de compromiso esofágico o con dolor abdominal, sensibilidad a la palpación del cuadrante superior derecho, hepatomegalia, esplenomegalia o ictericia; compromiso urinario, con síntomas inespecíficos hasta signos propios de un absceso renal en candidiasis²⁷⁷; compromiso neurológico, con cefalea, vómitos o convulsiones.

Microbiología convencional

El diagnóstico etiológico de una IFI implica un gran desafío por la baja sensibilidad de los métodos, así como la lentitud en obtener sus resultados, especialmente de los cultivos. 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 filamentosos²⁷⁸; aún así, el cultivo sigue siendo una herramienta fundamental, idealmente desde una muestra estéril para su correcta interpretación y es el único método que permite la identificación de especie y la determinación de la sensibilidad 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 (10 días), para aumentar su rendimiento. A lo anterior, se agrega la adecuada sensibilidad del análisis histológico y microbiológico de las muestras²⁷⁷.

Las muestras más estudiadas en sospecha de IFI son sangre, orina, LCR y tejidos. En conjunto con los cultivos, dependiendo de la muestra, siempre debe realizarse un examen microscópico en forma directa, con o sin KOH (al 10-15%), o empleando tinción fluorescente de blanco de calcoflúor para la detección de elementos fúngicos. La interpretación como colonización o infección dependerá del tipo de muestra, junto con los antecedentes clínicos y epidemiológicos del paciente²⁷⁹. La observación de levaduras o hifas en una muestra estéril es indicativa de IFI.

En LCR, la observación microscópica de levaduras capsuladas empleando tinción de tinta china, es diagnóstica de infección por *Cryptococcus* spp; esta puede diagnosticarse, además, mediante ensayos de flujo lateral o por test de aglutinación con látex gracias a la detección del polisacárido de su cápsula o antígeno de *Cryptococcus* (Glucuronoxylomanano)²⁸⁰. Los primeros tienen mejor desempeño que el látex, con S de 98-100% y E de 97-100% en suero, plasma, LCR y orina, por lo que es recomendado por la OMS para el cribado y diagnóstico de *Cryptococcus* en población de riesgo^{281,282}.

Tradicionalmente se ha empleado el estudio fenotípico con observación de colonias y estructuras características al microscopio para la identificación de hongos en los diferentes cultivos. Actualmente se cuenta, además, con espectrometría de masas para una identificación (mediante proteómica) precisa, rápida y económica, de hongos, a partir de colonias obtenidas desde los cultivos y constituye uno de los avances más notables de la microbiología en las últimas décadas^{283,284}.

Biomarcadores

Su uso en el diagnóstico precoz de IFI es complementario a la evaluación clínica, de imágenes, microbiología convencional y biología molecular. Los biomarcadores disponibles actualmente en nuestro país son GM y 1-3 BDG.

Galactomanano. La detección de GM por ensayo de inmunoanálisis (EIA) es un método bien establecido para el diagnóstico de AI²⁸⁵. Estudios a inicios de la década del año 2000 confirmaron la validación de un índice de GM de 0,5 en suero como umbral de positividad^{286,287}. Los valores de corte son similares en niños y en adultos^{288,289}, con E > 87% y S de hasta 100% para AI probada y/o probable²⁹⁰. Su uso debe limitarse a poblaciones con una alta probabilidad de IFI por hongos filamentosos^{206,285}.

Un estudio reciente en población pediátrica realizado en Chile demostró que mediciones seriadas de GM sérico cuando presentaban una disminución $\geq 0,3$ se asociaban significativamente a una respuesta favorable al tratamiento antifúngico en pacientes con NFAR persistente²⁰¹.

La determinación de GM en LBA en pacientes con NFAR e infiltrados pulmonares ha mostrado una S de 93% y E de 95% para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar, utilizando un valor de corte de 1,0^{206,291}.

Es importante considerar que su determinación en sangre concomitantemente al uso de posaconazol o micafungina en episodios de alto riesgo, tiene un bajo VPP²⁹². Por tanto, en el año 2017 ESCMID-ECMM y la Sociedad Respiratoria Europea recomendaron no emplearlo para diagnóstico de AI cuando hubiese profilaxis o tratamiento con antifúngicos con cobertura contra hongos filamentosos²⁹³. Un estudio de una cohorte con LMA durante la inducción de quimioterapia, mostró que al aumentar la dosis de posaconazol, la S del GM en sangre disminuye; normalmente la S del GM en sangre para diagnóstico de AI probada y probable es de 88%, pero ningún paciente en este estudio con AI tuvo GM positivo con posaconazol en concentraciones plasmáticas superiores a 0,5 mg/L²⁹⁴. De igual modo, estos antifúngicos también afectan la S de GM en LBA; un estudio demostró que, con un punto de corte de 0,5, la S era de 71% para AI probada y probable en presencia de antifúngicos y de 95% sin ellos. Empleando un valor de 1, la S en ese estudio bajó a 52%²⁹⁵; por ello, se recomienda en casos de uso de antifúngicos con actividad para hongos filamentosos, emplear un punto de corte más bajo en LBA de 0,5²⁹⁶. A pesar de estas consideraciones, GM es una herramienta fundamental para el diagnóstico y su desempeño en varios estudios ha demostrado ser mejor en LBA que en sangre.

1-3 beta-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 *P. 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.

Un estudio retrospectivo pediátrico en 118 niños, que incluyó 790 muestras de suero, examinó el BDG con un corte de ≥ 80 pg/ml como vigilancia de la IFI en pacientes con neutropenia, encontrando una S y E de 75 y 56%, respectivamente²⁹⁷. La E aumentó a 90% cuando se obtuvieron dos resultados positivos de la prueba. Debido a los datos limitados sobre este ensayo en niños, no existen recomendaciones definitivas en guías pediátricas para su uso rutinario²⁰⁶.

La mayoría de los estudios ha evaluado la marca Fungitell® con S y E para el diagnóstico de candidiasis invasora cercana a 80%^{298,299}; no obstante, se describen falsos positivos en casos de traslocación intestinal como sucede en sepsis y en cirrosis hepática avanzada³⁰⁰. Así como en otras técnicas de diagnóstico, su S se ve afectada por el uso profiláctico o tratamiento con antifúngico³⁰¹.

Biología molecular

Se puede determinar RPC universal panfúngica, RPC de *Candida* spp y RPC de *Aspergillus* 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 y de candidiasis invasora^{279,302}. La RPC de *Aspergillus* spp se incluye en las recomendaciones de la EORTC/MSG, considerando su alto VPN en pacientes hemato-oncológicos con alto riesgo de AI^{285,303-305}. Sin embargo, en presencia de profilaxis con antifúngicos con actividad anti-hongos filamentosos, el desempeño de estas técnicas se ve afectado, especialmente la RPC en sangre y menos en LBA^{296,306}.

Además, están disponibles los paneles moleculares que se aplican directamente en HCs positivos y son una alternativa de diagnóstico precisa, rápida (menos de una hora) y de simple ejecución, comparada con los métodos tradicionales, aunque de costo elevado. En nuestro país está disponible el panel de Biofire® Filmarray BCID-FP® (Biomérieux) con muy buen desempeño para detección de agentes incluyendo a *Candida* spp.

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 sedación en pacientes pediátricos³⁰⁷. Sus hallazgos son concordantes con la 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: presencia de nódulos hipocogénicos, focos ecogénicos, lesión de "rueda sobre rueda" y de "ojo de buey"³⁰⁷. El compromiso renal es menos frecuente, puede mostrar microabscesos o bolas fúngicas, obstrucción del tracto urinario e hidronefrosis³⁰⁸. 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.

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 las determinaciones de GM y se relaciona con un inicio más oportuno de la terapia antifúngica, lo que mejoraría la sobrevida de los pacientes²⁷⁸. 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 brote³⁰⁹. Las guías de manejo de aspergilosis de la IDSA 2016 no recomiendan el uso de medio de contraste IV en forma rutinaria en la realización de TAC pulmonar²⁷⁸.

TAC de senos paranasales. Se recomienda ante 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, los senos maxilares, las celdillas etmoidales y el seno esfenoidal. Signos de enfermedad avanzada como erosión ósea o invasión de la piel, de la órbita o intracraneal tienen mayor E, pero son tardíos. La ausencia de compromiso inflamatorio sinusal tiene alta S y VPN³¹⁰. 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). Este modelo mostró una S de 95%, E de 86%, VPP de 87% y VPN de 85%²⁵³. Estudios con RM han demostrado que

esta técnica sería superior en la diferenciación de edema *versus* mucus y en la caracterización, tanto de la invasión colateral como de zonas de isquemia³¹¹.

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: presencia de CVC, uso de antimicrobianos de amplio espectro e inmunosupresión secundaria. En los pacientes con NFAR persistente, la ecocardiografía transtorácica (ETT) juega un rol fundamental considerando la naturaleza inicial y oculta de una endocarditis por *Candida* spp.^{312,313}. En los pacientes con un alto índice de sospecha de endocarditis, que tienen ETT negativa, es recomendable la evaluación con ecocardiografía transesofágica³¹⁴.

Fondo de ojo. El compromiso ocular fúngico puede presentarse como coriorretinitis o endoftalmitis secundaria a diseminación hematógena^{313,315}. El agente causal más frecuente es *Candida* spp. El compromiso ocular por *Candida* spp puede ser asintomático y de evolución favorable o llevar a la pérdida de la función visual, por lo que estos pacientes deben tener un control oftalmológico estricto³¹³. 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.

Nasofibroscoopia. El compromiso rinosinusal puede manifestarse en forma aguda con rinorrea, congestión nasal, epistaxis, cefalea y dolor facial, edema palpebral, oftalmoplejía, proptosis u otras parálisis de nervios craneales. Ante la presencia de cualquiera de estos signos se recomienda como enfrentamiento inicial la evaluación por Otorrinolaringología para realizar la nasofibroscoopia, 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 local. El estudio microbiológico e histopatológico obtenido de las muestras de áreas sospechosas entrega elementos clave para el diagnóstico definitivo del compromiso fúngico rinosinusal. Las muestras de tejidos obtenidas para estudio microbiológico deben depositarse y transportarse en recipiente estéril para su procesamiento.

Fibrobroncoscopia y lavado bronco alveolar. La fibrobroncoscopia permite la observación de la mucosa traqueo- bronquial, donde puede evidenciarse elementos sospechosos de IFI y permite la obtención de muestras a

través de LBA para estudio microbiológico completo. En lo que respecta a hongos, se puede realizar la visualización (directo) de hongos, tinciones y cultivo de hongos, GM, RPC de *Aspergillus* spp y otros hongos filamentosos, así como RPC de *P. jirovecii*. Idealmente el LBA debe ser realizado de manera dirigida hacia el área en que se observa el mayor compromiso del parénquima pulmonar de acuerdo con las imágenes, y según el escenario clínico, se puede complementar el estudio microbiológico con biopsia transbronquial, obteniendo uno o varios trozos de tejido en recipiente estéril, manteniendo todas las medidas de precaución en especial en la monitorización de la hipoxemia y la corrección de la trombocitopenia¹⁸⁴.

Tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras

Terapia antifúngica empírica (Preemptive therapy)

El tratamiento empírico ha demostrado disminuir significativamente las IFI en comparación con el no tratamiento en estudios en población adulta. Las guías actuales sugieren iniciar tratamiento antifúngico empírico en pacientes con NF persistente (≥ 96 horas) y **alto riesgo** de IFI, que no responden a terapia antimicrobiana de amplio espectro^{21,50,290}. En pacientes con NF persistente y **bajo riesgo** de IFI no está indicado iniciar terapia antifúngica empírica²⁰⁶.

A diferencia del tratamiento empírico, que recomienda iniciar terapia antifúngica a todos los pacientes con NF persistente y alto riesgo de IFI, la aproximación con terapia llamada *preemptive* comprende una completa evaluación diagnóstica, que incluye un exhaustivo análisis clínico, de laboratorio, uso de biomarcadores, estudio microbiológico y molecular e imágenes en pacientes con NF persistente y alto riesgo de IFI, e implica iniciar terapia antifúngica en aquellos que, además de tener una NFAR persistente, tienen algún otro hallazgo sugerente de IFI en el mencionado análisis^{11,316-318}.

Uno de los primeros estudios en abordar la estrategia *preemptive* comparada con la terapia empírica, fue un protocolo europeo multicéntrico que demostró la mayor capacidad de realizar diagnóstico de IFI sin incrementar mortalidad y disminuir el consumo de antifúngicos³¹⁸. 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 adicional³¹⁹; 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 o *preemptive*. En este estudio, 42% de los pacientes de la rama *preemptive* recibió terapia antifúngica, lo que significa que 58% no la recibió 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 el porcentaje de niños que desarrollaron IFI, días de fiebre, días de hospitalización y mortalidad, concluyendo que en pacientes con NFAR persistente, la terapia *preemptive* es igualmente efectiva que la terapia empírica y disminuye significativamente el uso de antifúngicos¹¹.

Elección del antifúngico

Al usar terapia empírica, se recomienda utilizar un fármaco fungicida como caspofungina o anfotericina B liposomal^{150,320}. Esta recomendación se basa en ensayos clínicos aleatorizados mostrando que caspofungina es igualmente efectiva que anfotericina B liposomal^{319,321} y que anfotericina B liposomal es menos tóxica que anfotericina deoxicolato^{296,322}. Un meta-análisis publicado en el año 2017 apoya el tratamiento con equinocandinas y concluye que se requieren más estudios para determinar el mejor antifúngico de uso empírico³²³. En caso de que la IFI tenga localización en el SNC, se prefiere el uso de anfotericina B liposomal, por la baja penetración de las equinocandinas a este compartimento. En la estrategia *preemptive*, se deberá utilizar el antifúngico de elección para la IFI sugerida por el estudio etiológico. Por ejemplo, si se obtiene GM sérico $> 0,5$ y se observan nódulos con halo a nivel pulmonar en la TAC de tórax, deberá indicarse azoles con actividad anti-hongos filamentosos como primera opción.

Finalización de la terapia antifúngica

No ha habido, a la fecha de redactar este consenso, ensayos clínicos aleatorizados que se refieran a la finalización de la terapia antifúngica empírica. Recomendamos suspender la terapia antifúngica empírica cuando se haya descartado la IFI y frente a la evidencia de algún indicio de recuperación medular. 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, localización y tipo de infección.

Terapia antifúngica de casos confirmados

Candidiasis invasora/candidemia. Los agentes fungicidas son preferibles a los fungistáticos (triazoles). Caspofungina es la equinocandina de elección frente a *Candida* spp en el paciente con NF^{324,325}. Anfotericina B liposomal, polieno fungicida, es activa a dosis de 3 mg/kg/día frente a *Candida* spp, excepto *Candida lusitanae*.

La duración recomendada por expertos para su tratamiento es de 14 días después de que los HCs estén 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^{323,326}. 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 posible.

Aspergilosis invasora: Frente al diagnóstico de aspergilosis probada, probable o posible, el tratamiento de elección es voriconazol^{278,327,328} (Anexos 2 y 3).

Un ensayo clínico aleatorizado comparó voriconazol con anfotericina B deoxicolato, demostrando mejor supervivencia a las 12 semanas en el grupo tratado con voriconazol (71 vs. 58%), lo que constituye la base de esta recomendación³²⁹. Posteriormente, en un estudio prospectivo, multicéntrico, se logró demostrar no inferioridad de isavuconazol respecto a voriconazol para el tratamiento primario de IFI por hongos filamentosos, con menor frecuencia de efectos adversos³³⁰ y más recientemente, en un estudio prospectivo, multicéntrico, se demostró no inferioridad de posaconazol (IV u oral) respecto a voriconazol en pacientes con AI presentando mejor tolerancia y menos efectos adversos³³¹. Otra alternativa es anfotericina B liposomal, en dosis de 3 mg/kg/día y se considera como una terapia alternativa en pacientes con toxicidad hepática o interacciones farmacológicas con azoles²⁷⁸.

Terapia antifúngica combinada en AI. 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 *versus* 27,5%, $P = 0,87$)³³². Se sugiere considerar terapia combinada de voriconazol más una equinocandina en pacientes con enfermedad persistente y grave, basándose en una posible sinergia entre azoles y equinocandinas³³³.

La duración del tratamiento no está bien establecida. En general, se recomienda realizar tratamiento por seis a 12 semanas, dependiendo de la gravedad, extensión y resolución de la enfermedad³³⁴, realizando el control de la fuente, el drenaje quirúrgico (cuando sea apropiado) y la disminución de la inmunosupresión.

Mucormicosis. 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*³³⁴.

Las recomendaciones para el tratamiento de la mucormicosis incluyen anfotericina B liposomal como primera línea, en dosis de 5 mg/kg/día. En pacientes con

compromiso del SNC se sugieren dosis de 10 mg/kg/día³³⁵. Como segunda línea, en pacientes ≥ 13 años, se sugiere posaconazol, en dosis de carga de 400 mg cada 12 horas las primeras 24 horas y luego 200 mg cada 8 horas. Se recomienda realizar tratamiento por seis a 12 semanas, dependiendo de la gravedad, extensión y resolución de la enfermedad³³⁵ (Anexos 2 y 3).

No se dispone aún de 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 comprobado.

Fusariosis. Aunque no se dispone de puntos de corte de CIM para *Fusarium* spp, en general, todos los antifúngicos han mostrado pobre actividad *in vitro*^{336,337}.

Se recomienda utilizar como primera línea voriconazol, y como segunda elección anfotericina B liposomal. La terapia combinada de ambos 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, de-escalando a continuación a monoterapia³³⁷. Adicionalmente, el manejo óptimo de los pacientes con fusariosis incluye desbridamiento quirúrgico de tejidos infectados, remoción de catéteres, disminución de la inmunosupresión y eventualmente el uso de transfusiones de granulocitos³³⁸ (Cuadro 11).

Quimioprofilaxis en paciente con cáncer

Profilaxis de infecciones bacterianas

Pregunta

¿En qué pacientes adultos está indicada la profilaxis antibacteriana?

El uso de profilaxis antibacteriana ha demostrado disminuir los episodios febriles y las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos. Un extenso meta-análisis demostró reducción en la mortalidad global y la asociada a infecciones empleando profilaxis con fluoroquinolonas, cotrimoxazol, otros tratamientos sistémicos o con fármacos no absorbibles en pacientes neutropénicos^{339,340}. Sin embargo, es cuestionable generalizar los resultados considerando la inclusión de estudios históricos, sin los conflictos prevalentes de resistencia bacteriana y los estándares actuales de manejo de pacientes con NF. El mayor beneficio se demostró con el uso de profilaxis antibacteriana en el primer ciclo de quimioterapia, más que en los ciclos posteriores.

Cuadro 11. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras en pacientes con neutropenia febril

Obtenga HCs centrales y periféricos, en frascos de HCs automatizados e incubar por 10 días.	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
Realice cultivos con búsqueda de hongos en tejidos o líquidos estériles según sea la sospecha clínica y epidemiología.	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
Efectúe determinación seriada de GM sérico en casos de NF persistente y alto riesgo de IFI.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
En pacientes con NFAR e infiltrados pulmonares, realice determinación de GM en LBA, utilizando un valor de corte de 1,0.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
No se recomienda el uso de BDG en población pediátrica.	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
No se recomienda el uso de RPC panfúngica ni de RPC de <i>Candida</i> spp para el diagnóstico de IFI.	Recomendación débil, baja calidad de evidencia.
Se recomienda el uso de RPC de <i>Aspergillus</i> spp en muestra de LBA y en tejidos, en laboratorios donde esté disponible y haya sido adecuadamente validada.	Recomendación débil, baja calidad de evidencia.
Realice precozmente ecografía abdominal en todos los pacientes con NFAR y sospecha de IFI.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Realice precozmente TAC pulmonar de corte fino sin contraste en el paciente con alto riesgo de IFI.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
No se recomienda realizar TAC de senos paranasales en forma rutinaria en pacientes con NFAR persistente, sino solo en pacientes sintomáticos con manifestaciones clínicas sugerentes de foco rinosinusal.	Recomendación débil, baja calidad de evidencia.
Realice ecocardiografía transtorácica (ETT) en los pacientes con NFAR persistente.	Recomendación débil, baja calidad de evidencia.
Se recomienda la evaluación con ecocardiografía transesofágica en los pacientes con un alto índice de sospecha de endocarditis, que tienen ETT negativa.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Realice fondo de ojo en la evaluación de todo paciente con NFAR y alto riesgo de IFI.	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
Solicite evaluación por Otorrinolaringología y nasofibroscopia en pacientes sintomáticos o con signos sugerentes de compromiso sinusal.	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
Obtenga biopsia y cultivos ante el hallazgo de lesiones en la nasofibroscopia, incluyendo tejido óseo y no solamente mucosa.	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
En los hospitales que cuenten con apoyo diagnóstico completo y oportuno, se recomienda manejar a los pacientes con terapia <i>preemptive</i> .	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
En caso contrario, si el apoyo diagnóstico no es completo o no es oportuno, se sugiere seguir con el enfrentamiento de terapia empírica.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Al usar terapia empírica o <i>preemptive</i> , se recomienda utilizar un fármaco fungicida, como caspofungina o anfotericina B liposomal.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Se recomienda no usar anfotericina B deoxicolato en pacientes con cáncer y NF, considerando su toxicidad.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Suspenda 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 <i>preemptive</i> , por sospecha fundamentada de IFI, se recomienda tratar de acuerdo con el diagnóstico de IFI probada/probable, localización y tipo de infección.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Caspofungina es la primera opción de terapia antifúngica en pacientes con NF, considerando su perfil de seguridad más favorable en relación a anfotericina B liposomal.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Para candidiasis invasora/candidemia, la primera opción terapéutica es caspofungina.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Para AI probada/probable y posible, la primera opción terapéutica es voriconazol.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Para mucormicosis, la primera opción terapéutica es anfotericina B liposomal.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Para fusariosis, la primera opción terapéutica es voriconazol y como segunda, línea anfotericina B liposomal.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.

Junto con el riesgo de emergencia de resistencia bacteriana, el uso prolongado de antimicrobianos trae consigo mayor riesgo de infección por *C. difficile*, efectos adversos relacionados al fármaco y cada vez mayor evidencia respecto a los posibles efectos indeseados sobre el microbioma intestinal³⁴¹. Por ello, en población adulta, existe la recomendación de profilaxis exclusivamente en aquellos pacientes con neoplasias hematológicas con

riesgo alto de presentar neutropenia prolongada (> 7 días), especialmente en su primer ciclo de quimioterapia, ya que reduce la incidencia de fiebre, infección clínica y microbiológicamente documentada, comparado con no usar profilaxis. Esta estrategia pudiera ser efectiva en reducir la mortalidad global, si bien falta evidencia definitiva³⁴².

El mayor factor de riesgo de fiebre e infección es la neutropenia prolongada (> 7 días) como ocurre en pacien-

tes con LMA/SMD y TPH alogénico, en comparación a pacientes con bajo riesgo, con tumores de órgano sólido o linfoma, en que el riesgo no supera el beneficio de usar antibioterapia prolongada³⁴¹. Otros factores de riesgo a considerar son el primer ciclo de quimioterapia, el tipo y etapa del cáncer, tipo y dosis de quimioterapia, insuficiencia cardíaca, renal o hepática, y la leucopenia basal³⁴².

Pregunta

¿Por cuánto tiempo se justifica usar profilaxis antibacteriana?

En pacientes de alto riesgo la profilaxis antibacteriana se recomienda por todo el periodo de neutropenia o hasta el inicio de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro^{341,342}.

Pregunta

¿Qué antimicrobiano utilizar en adultos?

Las fluoroquinolonas son la profilaxis de elección debido a su amplio espectro antimicrobiano, altas concentraciones en heces, actividad bactericida sistémica y mejor tolerancia, sin efectos de mielosupresión. En adultos se prefiere el uso de levofloxacino ya que tiene actividad similar a ciprofloxacino contra patógenos gramnegativos, pero mejor sobre algunos grampositivos, incluyendo estreptococos^{36,341}. No obstante, para decidir el uso de fluoroquinolonas en profilaxis, debería considerarse la tasa de resistencia institucional a estas quinolonas y la colonización por cepas resistentes en el tracto gastrointestinal³⁴¹.

Las fluoroquinolonas están recomendadas por sobre el uso de cotrimoxazol, ya que han demostrado una mayor reducción de infecciones causadas por patógenos gramnegativos y menos efectos adversos que conduzcan a su discontinuación. Sin embargo, en pacientes intolerantes a fluoroquinolonas puede utilizarse cotrimoxazol en dosis terapéuticas o cefalosporinas orales de 3° generación, como agentes profilácticos^{341,343}. Se sugiere informar al paciente los múltiples riesgos de efectos adversos asociados al uso de fluoroquinolonas, junto a los potenciales beneficios, comparados con otras alternativas como cotrimoxazol (mayor riesgo de efectos adversos agudos), indicar cefalosporinas orales de 3° generación (falta evidencia) o no usar profilaxis (con el riesgo de fiebre y hospitalización)³⁴².

Pregunta

¿En qué pacientes pediátricos está indicada la profilaxis antibacteriana?

En pacientes pediátricos el uso de profilaxis antibacteriana no ha sido aún consensuado, esto debido a las

posibles consecuencias adversas como son la resistencia bacteriana, diarrea por *C difficile* y posibles efectos sobre el sistema músculo esquelético en el caso de las fluoroquinolonas. Si bien publicaciones recientes han demostrado el rol de la profilaxis en disminuir la frecuencia de bacteriemias y de los episodios de NF, con la consiguiente disminución de hospitalizaciones y el ingreso a Unidades de Cuidado Intensivo^{344,345}, el año 2020 la 8th European Conference on Infections in Leukaemia 2020 Guidelines³⁴⁶ para pacientes pediátricos con cáncer, que incluye 114 publicaciones, recomienda considerar la profilaxis antibacteriana sólo en pacientes con LMA y LLA en recaída, con quimioterapias intensivas y en los que se espera que la neutropenia profunda, RAN < de 500/mm³ se prolongue por más de siete días. **Recomendación débil con baja calidad de evidencia.** Al igual que lo anterior, el 8° Consenso Europeo de Infecciones en Leucemia (ECIL-8) tampoco recomienda la profilaxis antibacteriana rutinaria como las LLA de diagnóstico reciente, ni en aquellos que se espera neutropenia ≤ a 7 días³⁴⁶, **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia**, ya que su revisión no muestra evidencia en disminuir la mortalidad y sí un aumento de la resistencia bacteriana, concluyendo que esta debería ser individualizada.

En Chile no se recomienda profilaxis de inicio en población pediátrica, solo se considera su uso caso a caso, en situaciones de alto riesgo. **Recomendación de expertos.**

Profilaxis antiviral

Pregunta

¿En qué adultos está indicada la profilaxis antiviral con aciclovir?

Virus herpes simplex: La profilaxis con aciclovir está indicada en pacientes adultos seropositivos (IgG (+)) para la infección por VHS en terapia de inducción por leucemia. El uso de profilaxis antiviral en pacientes con cáncer y neutropenia reduce la mortalidad (RR 0,83; IC del 95%: 0,7 a 0,99; N ensayos = 15; I² = 0%) por todas las causas y no resulta en aumento de eventos adversos²¹.

Virus varicela zoster: Se ha demostrado que la profilaxis antiviral puede reducir significativamente los episodios de herpes zoster en los receptores de TPH^{341,347}. Existe poca evidencia para recomendar profilaxis en VVZ en el grupo de pacientes con neoplasias hematológicas, en inducción de leucemia, no receptores de TPH. En caso de utilizarse aciclovir/valaciclovir se mantiene el antiviral durante el periodo de neutropenia. **Recomendación débil con baja calidad de evidencia.**

Virus de hepatitis B: El tratamiento con análogos de nucleósidos e inhibidores de transcriptasa reversa

(entecavir y tenofovir) está recomendado para pacientes hemato-oncológicos con alto riesgo de reactivación de hepatitis B^{341,348}. La reactivación de VHB es más frecuente con uso de rituximab^{348,349}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia**^{341,350}.

Citomegalovirus: Entre las estrategias profilácticas contra la infección/enfermedad por CMV, específicamente en pacientes hemato-oncológicos receptores de TPH alogénico, se ha evaluado el uso de aciclovir, valaciclovir, ganciclovir y valganciclovir en comparación con placebo y la eficacia en la reducción de la incidencia de infección por CMV y de enfermedad por CMV ha resultado significativa (OR, 0,49; IC del 95%, 0,42-0,58) y (OR, 0,56; IC del 95%, 0,40-0,80), respectivamente; sin embargo, ninguno de estos demostró una reducción en la mortalidad por todas las causas (OR, 0,96; IC del 95%, 0,78-1,18). Existen otras opciones no disponibles en el país como maribavir y letermovir, en que este último sí demostró reducción de la mortalidad (OR 0,59; 95% IC, 0,38-0,98)³⁵¹. Ganciclovir mostró la mejor eficacia relativa para la enfermedad por CMV, mientras que letermovir ocupó el primer lugar como la mejor opción para la prevención de la infección por CMV. En términos de seguridad, tanto letermovir como aciclovir mostraron un riesgo significativamente menor de eventos adversos graves en comparación con ganciclovir, con RR de 0,55 (IC del 95%, 0,30 a 1,00) para letermovir y 0,63 (IC del 95%, 0,42 a 0,93) para aciclovir³⁵².

Pregunta

¿En qué pacientes pediátricos está indicada la profilaxis antiviral con aciclovir?

Virus varicela zoster: Ante el contacto de niños susceptibles a infección por varicela (IgG seronegativos)

y cursando una NF, con un caso índice de varicela, la profilaxis antiviral con aciclovir puede ser una alternativa al uso de inmunoglobulina específica anti-varicela zoster (IGVZ). Un estudio multicéntrico británico efectuado en niños oncológicos comprobó que la profilaxis con aciclovir oral 10 mg/kg cada 6 horas (dosis promedio) (n: 86 pacientes) fue más eficiente que la IGVZ (n: 18 pacientes) en evitar casos de varicela “breakthrough” a 6 semanas plazo, 5,7 vs. 11,1%, respectivamente. Plazo de tratamiento con aciclovir oral ensayado: promedio 7 días^{353,354}. **Fuerte recomendación alta calidad de evidencia.**

En opinión de expertos, valaciclovir podría reemplazar a aciclovir oral acudiendo a sus ventajas farmacocinéticas, dosificándola en 10 mg/kg cada 8 horas.

La profilaxis antiviral en niños para otras infecciones virales no está recomendada (Cuadro 12).

Profilaxis antifúngica

Pregunta

¿En quienes está indicada la profilaxis antifúngica?

El riesgo de infecciones fúngicas por levaduras y hongos filamentosos es diferente en los pacientes que reciben quimioterapias intensas. Hay alta calidad de evidencia que recomienda, en primer lugar, conocer la epidemiología institucional e incidencia de IFI (definida como alto riesgo una incidencia > 10%) y considerar las medidas de control, entre las que destacan la adecuada higiene de manos para prevenir la colonización por levaduras y el control del ambiente hospitalario en adquirir IFI por hongos filamentosos, previo al inicio de antifúngicos profilácticos³⁵⁵.

Cuadro 12. Recomendaciones de profilaxis antiviral 2023

Adultos	
Se recomienda profilaxis con aciclovir en pacientes con serología positiva para VHS, en receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos alogénicos.	Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia.
Recomendación de esta profilaxis para VVZ solo en TPH.	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
Se hace extensiva esta recomendación a pacientes con cáncer y neutropenia en terapia de inducción de leucemia.	Recomendación débil, baja calidad de la evidencia.
Se recomienda en pacientes infectados con VHB y alto riesgo de reactivación, especialmente linfoma de células B grandes, en tratamiento con R-CHOP, indicar un análogo de nucleósidos como entecavir o tenofovir.	Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.
Se recomienda profilaxis para CMV con aciclovir/ valaciclovir/ ganciclovir y valganciclovir.	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
Niños	
Se recomienda uso de aciclovir oral o valaciclovir en pacientes susceptibles a varicela que cursan u episodio de NF y son expuestos a contacto con un caso índice de varicela o herpes zoster.	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
No se recomienda profilaxis ante otras infecciones virales.	No hay recomendaciones.

El objetivo de esta profilaxis es mejorar la calidad de vida. Esta práctica tiene potenciales problemas como por ejemplo efectos adversos de los fármacos, interacciones entre fármacos, emergencia de resistencia y costos asociados.

Enunciados previamente los factores de riesgo de IFI, se recomienda la profilaxis para los pacientes con alto riesgo de neutropenia profunda y prolongada, que en **adultos** según ASCO-IDSA son pacientes con LMA, SMD y TPH, pero no para pacientes con tumores sólidos⁽³⁴¹⁾. En **niños** está indicada para pacientes con LMA y LLA en recaída de alto riesgo en quimioterapia de inducción, aplasia medular grave con RAN < 500/mm³, TPH alogénico y EICH aguda o crónica extensa³⁴⁶.

Pregunta

¿Qué antifúngico se recomienda indicar en adultos?

La profilaxis antifúngica recomendada es con un triazol oral, **Recomendación fuerte con alta calidad de evidencia**, o equinocandina parenteral en caso de toxicidad, interacciones medicamentosas, alergia o intolerancia mayor a los azoles. **Recomendación débil con baja calidad de evidencia**^{341,356}.

La elección de formulaciones específicas debe ser basada en la epidemiología institucional, la edad del paciente y su tolerancia. Por lo tanto, la elección del antifúngico dependerá según el riesgo de infección fúngica, en cada institución. Si ha de indicarse una profilaxis con un antifúngico activo sobre hongos filamentosos, se recomendará en caso que el riesgo de aspergilosis sea > 6%³⁴¹. Hay algunas opciones tales como voriconazol, posaconazol y fluconazol- los dos primeros con cobertura contra hongos filamentosos- las que son recomendadas por diferentes guías y han mostrado ser costo-efectivas. Otras opciones son anfotericina B liposomal y equinocandinas, pero más evidencias son requeridas para considerar su aplicabilidad³⁵⁷.

Pregunta

¿Qué antifúngico se recomienda utilizar como profilaxis en pacientes pediátricos?

Las guías pediátricas internacionales recomiendan la profilaxis antifúngica primaria en pacientes con alto riesgo de desarrollar IFI ($\geq 10\%$), por lo que es fundamental conocer la epidemiología institucional. Recomendaciones actuales publicadas³⁴⁶ mantienen la indicación de profilaxis antifúngica en pacientes con alto riesgo, mencionando opciones con: fluconazol, posaconazol, voriconazol, itraconazol, anfotericina B liposomal y micafungina.

Un estudio realizado recientemente en Chile por el grupo PINDA, que estudió la frecuencia general de IFI

en pacientes con NF durante cinco años (2016-2020), encontró una frecuencia de 5,4%. Al analizarlo por patología, la frecuencia fue de 21% en aplasia medular grave, 10 % en LMA, 7% en recaída de LMA, 5% en recaída de LLA y 4% en LLA. Se observó una tendencia al aumento de la frecuencia anual en los niños con LLA en recaída, en que de menos de 5% en los primeros tres años (4,6% en 2016, 2,9% en 2017 y 3,2% en 2018) aumentó a 9% en 2019 y 7,5% en 2020 (siendo mayor el riesgo de IFI después de la quimioterapia de inducción). Las IFI encontradas fueron predominantemente causadas por hongos filamentosos (56 % de los episodios de IFI). En consecuencia, se recomienda la profilaxis antifúngica primaria con voriconazol en niños sobre dos años de edad (o posaconazol en los pacientes ≥ 13 años) en pacientes con aplasia medular grave (RAN < 500 mm³), LMA, recaída de LMA y recaída de alto riesgo de LLA en etapa de inducción¹². En el caso de voriconazol es recomendable la medición de sus concentraciones plasmáticas (Anexos 2 y 3). Se recomienda equinocandinas en pacientes hospitalizados con antecedentes de eventos adversos a azoles.

La profilaxis se puede administrar por vía oral o IV según sea el antifúngico elegido y el contexto clínico. En caso de baja incidencia de aspergilosis y otros hongos filamentosos, se puede utilizar fluconazol³⁴⁶. 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 ocasionados por los siguientes ciclos de quimioterapia.

Para lograr buenas concentraciones plasmáticas de los antifúngicos en los momentos que los pacientes presenten la disminución del RAN, la profilaxis debe iniciarse una vez terminado el ciclo de quimioterapia. En pacientes con debut de LMA, esta debe iniciarse precozmente. Para evitar las interacciones farmacológicas en las LLA en recaída de alto riesgo, se sugiere iniciarla al cuarto día de la terapia de inducción.

Pregunta

¿Qué concentraciones plasmáticas de antifúngicos deberían tenerse en consideración?

Es importante la medición de concentraciones plasmáticas valle de voriconazol al 5° día de administración para lograr rango terapéutico entre 1 y 5,5 ug/mL³⁵⁸. Las dosis y protocolo de monitorización de voriconazol recomendadas en pacientes > de 12 años son 9 mg/kg/dosis cada 12 horas IV por las primeras 24 horas y luego continuar con 8 mg/kg/dosis cada 12 horas IV, monitorizando concentraciones plasmáticas basales, vigilando la respuesta a tratamiento y aparición de eventos adversos^{327,328}. En los pacientes bajo 12 años de edad, se recomienda la misma dosis, fraccionada cada 8 horas^{359,360}.

En adultos las dosis recomendadas son dosis de carga:

6 mg/kg cada 12 hrs, por dos veces, luego dosis de mantención: 4 mg/kg cada 12 hrs.

Respecto a posaconazol, en Chile no existe aún la forma farmacéutica inyectable, solo hay registro de solución oral. Las concentraciones plasmáticas de posaconazol debieran alcanzar a 700-1.830 ng/mL o 800-2100 ng/mL (profilaxis y terapia, respectivamente)³⁴⁶.

Pregunta

¿Cuánto debe durar la profilaxis antifúngica?

Debe extenderse mientras dure la neutropenia profunda.

Pregunta

¿Cómo ha de utilizarse la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* en adultos?

Se recomienda profilaxis para *P. jirovecii* en pacientes con leucemias, TPH alógeno, uso de alentuzumab, uso de fludarabina/ciclofosfamida/rituximab y corticoste-

teroides (equivalente a > 20 mg/día de prednisona por cuatro semanas). **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.** En el caso de uso de alentuzumab o rituximab se recomienda al menos seis meses después de completar el tratamiento.

Si existiera contraindicación para prescribir cotrimoxazol se puede utilizar dapsona como alternativa^{341,355}.

Pregunta

¿Cómo ha de utilizarse la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* en pacientes pediátricos?

Se recomienda profilaxis para *P. jirovecii* en pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides, quimioterapia intensiva, particularmente en neoplasias hematológicas, como LLA desde la inducción hasta el final de la mantención o irradiación del mediastino, linfopenia y TPH alógeno. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.** Debe considerarse, también, la profilaxis en niños con tumores sólidos. **Recomendación débil, baja calidad de evidencia** (Cuadro 13).

Cuadro 13. Recomendaciones de profilaxis antifúngica 2023

Conocer la epidemiología e incidencia institucional de IFI	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
Se recomienda la profilaxis para pacientes con alto riesgo y neutropenia profunda y prolongada. Adultos: LMA, SMD y TPH	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
Niños LMA LLA en recaída de alto riesgo, post quimioterapia de inducción Aplasia medular grave LMA en recaída	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
No se recomienda de rutina en LLA con bajo riesgo de IFI ni tumores sólidos	Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.
¿Qué antifúngico usar?	
Adultos Se recomienda profilaxis antifúngica con un triazol oral Como alternativa se recomienda indicar equinocandina parenteral	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia. Recomendación débil, baja calidad de evidencia.
Niños Se recomienda la profilaxis antifúngica primaria con un agente contra hongos filamentosos: voriconazol (o posaconazol en los pacientes mayores de 13 años). Fluconazol se puede reservar para contextos de baja incidencia de aspergilosis.	Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.
Duración de la profilaxis: Durante períodos de neutropenia profunda observada o esperable.	Recomendación débil, baja calidad de evidencia.
Profilaxis de <i>P. jirovecii</i>	
Adultos y niños Profilaxis en pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides, quimioterapia intensiva y TPH alógeno.	Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia.
Fármaco de elección cotrimoxazol. Dapsona como alternativa si está contraindicado utilizar cotrimoxazol	Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia.

Anexo 1. Antifúngicos adultos

Antimicrobiano	Dosis estándar	Vía administración	Efecto de la alimentación	Metabolismo	Excreción	Dializable	Ajuste en disfunción renal	Ajuste en insuficiencia hepática	Parámetro PKPD	Comentarios
Caspogungina	Dosis carga: 70mg Dosis de mantención: 50mg/día	IV	No aplica	Hepática y plasmática extensa (no vía CYP450)	Fecal 35%, Renal 14% inalterado	No	No	Si, si score de Child-Pugh > 7	AUC/CIM	Considerar riesgo de interacciones con tacrolimus y ciclosporina. Considerar ajuste de dosis en tratamiento concomitante con fenitoína. Considerar dosis mayores en endocarditis (150mg/d)
Anidulafungina	Dosis carga: 200mg Dosis de mantención: 100mg/día	IV	No aplica	Degradación química (no hepático)	Fecal 30%; Renal <1%	No	No	No	AUC/CIM	En obesos considerar aumento de dosis. Considerar dosis mayores en endocarditis (200mg/d)
Micalungina	100 - 150 mg/día	IV	No aplica	Hepática extensa (minimamente por vía CYP3A)	Fecal 71%; renal < 15% (inalterada)	No	No	No	AUC/CIM	En obesos considerar aumento de dosis.
Amfotericina B liposomal	3 - 5 mg/kg/día	IV	No aplica	Desconocido	Renal < 10%	No	No	No	Cmax/CIM	Administrar en 1-2 horas. Reconstitución y dilución según protocolo del producto.
Amfotericina B deoxicolato	0.25 - 1 mg/kg/día	IV	No aplica	Desconocido	Renal 40% (2-5% inalterado)	No	No	No	Cmax/CIM	Monitorizar función renal, debido al riesgo de nefrotoxicidad. Administrar en 4-6 horas
Fluconazol	Dosis carga: 800mg Dosis de mantención: 400mg/día	IV y VO	Ninguno	Hepático (mínimo)	Renal 80% (inalterada). Como metabolitos < 11%	Si	Si	No descrito, pero precaución por riesgo de falla hepática.	AUC/CIM	Considerar riesgo de interacciones, ya que es inhibidor del metabolismo del CYP2C19, y en menor grado CYP2C9 y CYP3A4. Monitorizar perfil hepático.
Voriconazol	Dosis carga: 6mg/kg cada 12hrs, por dos dosis, luego dosis de mantención: 4mg/kg cada 12hrs	IV y VO	Disminución biodisponibilidad con comidas grasas.	Hepático extenso vía CYP2C19. También CYP2C9 y CYP3A4.	Principalmente biliar. Renal < 2%.	Si, pero mínimamente	Solo en formulaciones intravenosas (acumulación del excipiente).	No descrito, pero precaución por riesgo de falla hepática.	AUC/CIM	Se sugiere monitorización de niveles, debido a su alta variabilidad interindividual. Monitorizar perfil hepático. En disfunción renal, considerar acumulación del excipiente de las formulaciones intravenosas (sulfobutyl éter beta ciclodextrina sódica). Considerar riesgo de interacciones.
Isavuconazol	Dosis carga: 200mg cada 8hrs, por dos dosis, luego Dosis de mantención: 200 mg/día	IV y VO	Mínimo	Plasmático (isavuconazolum sulfato) y hepático (isavuconazol) vía CYP3A4.	Fecal 46%, Renal < 45% (< de 1% de la dosis como isavuconazol).	No	No	No descrito, pero precaución por riesgo de falla hepática.	AUC/CIM	Equivalencia de isavuconazolum sulfato (372mg) con isavuconazol (200mg). Considerar riesgo de interacciones metabólicas vía CYP. Monitorizar perfil hepático.
Posaconazol	400mg cada 12hrs, (solución oral)	VO	Aumento de biodisponibilidad con comidas grasas	Principalmente gluconidización.	Principalmente fecal (71%, 65% inalterado), Renal < 13%	No	No (para la formulación oral)	No	AUC/CIM	Considerar interacciones, ya que posaconazol es un potente inhibidor del CYP3A4. Vigilar de la glicoproteína P. Considerar monitorización con niveles plasmáticos. Monitorizar perfil hepático.

Anexo 2. Antifúngicos Pediatría

Antimicrobiano	Dosis estándar	Vía administración	Efecto de la alimentación	Metabolismo	Excreción	Dializable	Ajuste en disfunción renal	Ajuste en insuficiencia hepática	Parámetro PKPD	Comentarios
Caspogungina	Dosis carga: 70mg/m ² /día (día 1). Dosis de mantenimiento: 50mg/m ² /día	IV	No aplica	Hepática y plasmática extensa (no vía CYP450)	Fecal 35%, Renal 1% (alterado)	No	No	Si, si score de Child-Pugh > 7	AUC/CIM	Considerar riesgo de interacciones con tacrolimus y ciclosporina.
Anidulafungina	Dosis carga: 3 mg/Kg/día día 1 (Max 200mg). Dosis de mantenimiento: 1.5 mg/Kg/día (Max 100)	IV	No aplica	Degradación química (no hepático)	Fecal 30%, Renal <1%	No	No	No	AUC/CIM	En obesos considerar aumento de dosis.
Micafungina	≤40kg: 2-3 mg/Kg/dosis, >40kg: 100 mg/dosis	IV	No aplica	Hepática extensa (minimamente por vía CYP3A)	Fecal 71%, renal < 15% (alterada)	No	No	No	AUC/CIM	Se han descrito uso de altas dosis de 40-66 mg/Kg/día, max 150 mg día
Amfotericina B liposomal	3 - 5 mg/Kg/día	IV	No aplica	Desconocido	Renal < 10%	No	No	No	Cmax/CIM	Administrar en 2 horas puede ser reducida a 1 hr en pacientes que toleran el tratamiento. Reconstitución y dilución según protocolo del producto.
Amfotericina B deoxicolato	1 - 1.5mg/Kg/día	IV	No aplica	Desconocido	Renal 40% (2-5% inalterado)	No	No	No	Cmax/CIM	Monitorizar función renal, debido al riesgo de nefrotoxicidad. Administrar en 4-6 horas
Fluconazol	12 mg/Kg/día c24 hrs (Max 800 mg dosis).	IV y VO	Ninguno	Hepático (mínimo)	Renal 80% (inalterado). Como metabolitos < 11%	Si	Si	No descrito, pero precaución por riesgo de falla hepática.	AUC/CIM	Considerar riesgo de interacciones, ya que es inhibidor del metabolismo del CYP2C9 y en menor grado CYP2C8 y CYP3A4. Monitorizar perfil hepático.
Voriconazol	Niños > de 12 años dosis de carga 9 mg/Kg/dosis cada 12 hrs, por 2 veces y seguir con 8 mg/Kg/dosis cada 12 hrs Niños < de 12 años igual dosis pero fraccionada cada 8 hrs	IV y VO	Disminución biodisponibilidad con comidas grasas. Administrar 1 hr antes o 2 hr después de las comidas	Hepático extenso vía CYP2C19. También CYP2C8 y CYP3A4.	Principalmente biliar. Renal < 2%.	Si, pero Minimamente	Solo en formulaciones intravenosas (acumulación del excipiente).	No descrito, pero precaución por riesgo de falla hepática.	AUC/CIM	Se sugiere monitorización de niveles, debido a su alta variabilidad interindividual. Monitorizar perfil hepático. En disfunción renal, considerar acumulación del excipiente de las formulaciones intravenosas (sulfobutyl éter beta-ciclodextrina sódica). Considerar riesgo de interacciones.
Isavuconazol	Dosis carga: 10mg/Kg (Isavuconazonium sulfato) cada 8 hrs, por 6 dosis, luego Dosis de mantenimiento: 10 mg/Kg/día.	IV y VO	Mínimo	Plasmático (Isavuconazonium sulfato). Hepático (Isavuconazol) vía CYP3A4.	Fecal 46%, Renal < 45% (< de 1% como Isavuconazol).	No	No	No descrito, pero precaución por riesgo de falla hepática.	AUC/CIM	Equivalencia de Isavuconazonium sulfato (372mg) con Isavuconazol (200mg). Considerar riesgo de interacciones metabólicas vía CYP. Monitorizar perfil hepático.
Posaconazol	< 13 años: 4-5-6 mg/Kg c6h > 13 años: 200mg/6h Dosis máxima : 800mg	VO	Aumento de biodisponibilidad con comidas grasas	Principalmente glucoronidización.	Principalmente fecal (71%, 66% inalterado); Renal < 13%	No	No (para la formulación oral)	No	AUC/CIM	Considerar interacciones, ya que posaconazol es un potente inhibidor del CYP3A4 y sustrato de la Glicoproteína P. Considerar monitorización con niveles plasmáticos. Monitorizar perfil hepático.

Anexo 3. Antimicrobianos. Parte 1

Antimicrobiano	Dosis estándar	Vía administración	Efecto de la alimentación	Metabolismo	Excreción	Dializable	Ajuste en disfunción renal	Ajuste en insuficiencia hepática	Parámetro PKPD	Comentarios
Amikacina	20mg/kg cada 24hrs; Ped: 15 mg/kg/dosis c/24	IV, IM	No aplica	No	Renal	Si	Si	No	C _{max} /CIM>8 AUC/CIM>70	Ajustar según niveles plasmáticos, para lograr C _{min} <1 mg/ml y objetivos PKPD. En pacientes obesos usar peso ajustado.
Amoxicilina	1g cada 12hrs; Ped: 50-90 mg/kg/día c/12-c/8	VO	Mínimo	Mínimo	Renal (60% aproximadamente)	Si	Si	Si	JT>CIM	Dosis mayores, saturan la absorción y disminuyen la biodisponibilidad
Amoxicilina / Ac. clavulánico	500mg/175mg cada 8hrs; Ped: 50-90 mg/kg/día c/12-c/8	VO	Mínimo	Mínimo para amoxicilina. Extenso para clavulánico.	25-40% para clavulánico.	Si	Si	Considerar en tratamientos prolongados	JT>CIM	Dosis mayores, saturan la absorción de amoxicilina y disminuyen su biodisponibilidad
Aztreonam	1-2 g cada 8hrs; Ped: 90 - 120 mg/kg/día c/8	IV	No aplica	Hepático solo un 7%	Principalmente renal (70%). Fecal 12%.	Si	Si	No	JT>CIM	Se recomienda administración prolongada.
Cefazolina	1-2g cada 8hrs; Ped: 100-150 mg/kg/día c/8-c/6	IV	No aplica	No	Renal	HD: Si. PD: Si	Si	No	JT>CIM del 100%.	Administrar en infusión prolongada. Considerar la infusión continua
Cefepime	2g cada 8hrs; 150 mg/kg/día c/8 hrs	IV	No aplica	Mínimo	Renal	HD: si. PD: No	Si	No	JT>CIM del 100%.	Administrar en infusión prolongada. Considerar la infusión continua
Ceftazidima	1 - 2 g cada 8hrs; 90-150 mg/kg/día c/8 hrs	IV	No aplica	Mínimo	Renal	HD: Si. PD: Si	Si	No	JT>CIM del 100%.	Administrar en infusión prolongada. Considerar la infusión continua
Ceftazidima / Avibactam	2,5g cada 8hrs; 150 mg/kg/día c/8 hrs	IV	No aplica	Mínimo	Renal	HD: Si. PD: Si	Si	No	JT>CIM del 100%.	Administrar en infusión prolongada
Ceftolozano / Tazobactam	1,5g cada 8hrs	IV	No aplica	Mínimo	Renal (> 95% para ceftolozano)	HD: Si	Si	No	JT>CIM del 100%.	Administrar en infusión prolongada
Ceftioxona	1 gr cada 12 horas; Ped: 50 - 100 mg/kg/día	Intravenosa.	No aplica	Mínimo	Renal: 33-67% inalterada; Biliar: excreción remanente de lo eliminado vía renal	No	No es necesario	No es necesario	JT>CIM del 100%.	Antimicrobiano tiempo dependiente. Se sugiere iniciar con dosis de carga (2g) y continuar con mantención de 1g cada 12hrs para asegurar JT>CIM de 100%.
Ciprofloxacino	400mg cada 8-12 hrs IV 500- 750 cada 12hrs VO; Ped: Vo: 10-20 mg/kg/dosis c/12 IV; 10 mg/kg/dosis c/8	IV VO	Evitar alimentos que contengan calcio	Hepático	Renal hasta 70%. Fecal hasta 35%.	No	Si	No	AUC/CIM > 125- 250	Considerar interacciones farmacológicas de metabolismo.

Anexo 3. Antimicrobianos. Parte 2

Antimicrobiano	Dosis estándar	Vía administración	Efecto de la alimentación	Metabolismo	Excreción	Dializable	Ajuste en disfunción renal	Ajuste en insuficiencia hepática	Parámetro PKPD	Comentarios
Colistimetato sódico	Dosis carga 9.000.000 UI Dosis mantenimiento: 3millones cada 8hrs o 4,5millones cada 12hrs; Ped: 2,5-5 Colistin base mg/kg/día c/12-c/8 hrs	IV	No aplica	Plasmático a colistin	Renal	Si	Si	No	AUC/CIM	Vigilar función renal. Considerar administración por nebulización.
Daptomicina	8-10 mg/kg cada 24hrs; Ped: 8-10 mg/kg/día c/24	IV	No aplica	No	Renal	Si	Si	No	AUC/CIM	Considerar dosis hasta 12mg/kg
Ertapenem	1g cada 24hrs; 30 mg/kg/día c/12	IV, IM	No aplica	Hidrolisis renal.	Principalmente renal (80%). Fecal <10%	Si	Si	No	JT>CIM del 54-75%	En paciente crítico, considerar dosis mayores
Imipenem / Cilastatina	500mg cada 6hrs; Ped: 60-100 mg/kg/dosis c/12 ≥5 años; 10 mg/kg c/24	IV	No aplica	A nivel renal, dihidropeptidasa I (prevenido por cilastatina)	Principalmente renal (70%)	Si	Si	No	JT>CIM del 54-75%	Se recomienda administración prolongada.
Levofloxacino	750mg/24hrs; Ped: <5 años: 8-10 mg/kg/dosis c/12 ≥5 años: 10 mg/kg c/24	IV VO	Evitar alimentos que contengan calcio	Mínimo	Principalmente renal	No	Si	No	AUC/CIM > 125- 250	
Linezolid	600mg cada 12hrs; Ped: 30 mg/kg/día c/6; ≥ 12 años: 600 c/12	IV VO	Si. Evitar administración con alimentos	A metabolitos inactivos. Mínimo metabolismo hepático	Renal y en menor porcentaje fecal	Si	No	No	AUC/CIM > 80-120 T>CIM 85%	Considerar infusión prolongada o continua. Evitar usos concomitantes con antidepresivos por riesgo de síndrome serotoninérgico.
Meropenem	1-2 g cada 8hrs; Ped: 60-90 mg/kg/día c/8 hrs	IV	No aplica	Extrarrenal hasta 50% con Clcr<50%	Principalmente renal inalterada (70%). Fecal <2%	Si	Si	No	JT>CIM del 54-75%.	Se recomienda administración prolongada.
Metronidazol	500mg cada 8hrs; Ped: VO: 15-50 mg/kg/día c/8 hr. IV: 30 mg/kg/día c/8	IV VO	No	Hepático extenso. Metabolito hidroximetil es activo.	Renal (60-80%)	Si	No	Solo en Child C: disminuir la dosis un 50%	Cmax/CIM	
Moxifloxacino	400mg/24hrs; Ped: IV: 10mg/kg/día c/12	VO							AUC/CIM > 125- 250	
Piperacilina / Tazobactam	4,5g cada 6-8 hrs; Ped: 300-400mg/kg/día c/6- 6 hrs	IV	No aplica	Mínimo	Renal	Si, por hemodíalisis, No, por peritoneodíalisis	Si	No	JT>CIM 40-50 %.	Se recomienda administración prolongada de 4hrs.
Vancomicina	Dosis carga 25-30mg/kg. Mantenición: 15mg/kg cada 6hrs; Ped: 40-60 mg/kg/día c/6	IV	No aplica	Mínimo	Renal	Si	Si	No	AUC/CIM	Ajustar según niveles plasmáticos, con la finalidad de lograr AUC/CIM>400 para SAMR.

Referencias bibliográficas

- 1.- Santolaya de P M E, Rabagliati B R, Bidart H T, Payá G E, Guzmán D A M, Morales I R, et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2005 [cited 2023 Jan 9]; 22: 79-113. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182005000500001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 2.- Payá G E, Alvarez P A M, Avilés L C, Cofré G J, Enríquez O N, Salgado M C, et al. Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). *Rev Med Chil* [Internet]. 2001 Nov [cited 2023 Feb 26]; 129 (11): 1297-304. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001001100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 3.- Solís Y, Álvarez A M, Fuentes D, de la Barra D, Avilés C L, Becker A, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. *Revista Chilena de Infectología*. 2012; 29 (2): 156-62.
- 4.- Ducasse K, Fernández J P, Salgado C, Ávilés A M, Avilés C L, Becker A, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2014 Jun [cited 2023 Jan 9]; 31 (3): 333-8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 5.- Maldonado M E, Acuña M, Álvarez A M, Avilés C L, de La Maza V, Salgado C, et al. Microorganisms isolated from blood cultures in children with cancer and high-risk febrile neutropenia from five hospitals in Santiago, Chile, 2012-2015. *Revista Chilena de Infectología*. 2018; 35 (2): 140-6.
- 6.- Valenzuela R, Riquelme C, de la Maza V, Contardo V, Ducasse K. Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo. *Red PINDA, Chile, 2016-2021*. Chile 2023. Report No.: PINDA.
- 7.- Cortés D, Maldonado M E, Rivacoba Rojas M C, Maza León V de la, Valenzuela Cortés R, Payá González E, et al. Caracterización clínica y microbiológica de episodios de bacteriemia por *Streptococcus* grupo viridans en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo. *Revista Chilena de Infectología* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 9]; Available from: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/178387>
- 8.- Torres J P, Labraña Y, Ibañez 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. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2012 [cited 2023 Jan 9]; 31 (9): 889-93. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2012/09000/Frequency_and_Clinical_Outcome_of_Respiratory.2.aspx
- 9.- 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. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016; 35 (9): 949-54.
- 10.- Santolayaid M E, Thompson L, Benadof D, Tapia C, Legarraga P, Corté C, et al. A prospective, multi-center study of Candida bloodstream infections in Chile. 2019 [cited 2023 Feb 26]; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212924>
- 11.- Santolaya M E, Alvarez A M, Acuña 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* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Jan 9]; 73 (10): 2860-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30010931/>
- 12.- Gutiérrez V, Contardo V, De la Maza V, Claverie X, Salgado C, Zubieta M. Enfermedad Fungica Invasora: Experiencia en centros PINDA 2016-2020. Chile; 2022.
- 13.- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann R A, Beauchemin M, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017; 35: 2082-94. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016>.
- 14.- Rabagliati B R, Fuentes L G, Orellana U E, Oporto C J, Domínguez M I, Benítez G R, et al. Etiology of febrile neutropenia episodes among cancer patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 Feb 26]; 26 (2): 106-13. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000200001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 15.- Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á, et al. Epidemiology of febrile neutropenia in adult patients with acute leukemia and lymphoma: Cohort study of public and private hospital of Santiago, Chile. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2014 Dec [cited 2023 Feb 26]; 31 (6): 721-8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600013&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 16.- Iturrieta M, Mancera I. Microbiología de la Neutropenia Febril en pacientes en Quimioterapia en un Centro de Alta Complejidad. Poster TL-37 en XL Congreso Chileno de Medicina Interna 2019. Chile 2019.
- 17.- Iturrieta M, Mancera I. Enfermedad Fúngica Invasora en Pacientes Hemato-Oncológicos cursando con Neutropenia Febril en un centro público de Santiago, Chile. Poster a XXXVII Congreso Chileno de Infectología. Chile 2020.
- 18.- Paganini H, Santolaya de P M E, Álvarez M, Araña Rosalín M de J, 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. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Jan 9]; 28 (SUPPL.1): 10-38. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 19.- Heinz W J, Buchheidt D, Christopheit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely O A, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* 2017; 96: 11 [Internet]. 2017 Aug 30 [cited 2023 Jan 9]; 96 (11): 1775-92. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-017-3098-3>
- 20.- Taplitz R A, Kennedy E B, Bow E J, Crews J, Gleason C, Hawley D K, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 May 10 [cited 2023 Jan 9]; 36 (14): 1443-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29461916/>
- 21.- 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. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2011 Feb 15 [cited 2023 Jan 9]; 52 (4): e56-93. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/4/e56/382256>
- 22.- Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile

- neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2019 Jan 25 [cited 2023 Jan 9]; 21 (1): 75-86. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-018-1983-4>.
- 23.- 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* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Jan 9]; 62 (5): 807. Available from: [/pmc/articles/PMC4413050/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910543/)
- 24.- 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* [Internet]. 2013 Aug [cited 2023 Jan 9]; 60 (8): 1299-306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417978/>
- 25.- Rosa R G, Goldani L Z. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jan 9]; 58 (7): 3799-803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752269/>
- 26.- Verlinden A, De Vroey V, Goossens H, Roelant E, Van De Velde AL, Berneman ZN, et al. 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* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jan 9]; 11 (1): 2019023. Available from: [/pmc/articles/PMC6402549/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250539/)
- 27.- Toro J F, Peñ A E, Ramí Rez O, Ló Pez P, Portilla C A, Ló Pez-Medina E. Routine Use of Biomarkers to Rationalize Antibiotic Use during Febrile Episodes in Pediatric Bone Marrow Transplantation Units. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Jan 9]; 40 (11): 1023-8. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2021/11000/Routine_Use_of_Biomarkers_to_Rationalize.19.aspx
- 28.- Santolaya M E, Alvarez A M, Aviles 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. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jan 9]; 32 (12): 1318-23. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2013/12000/Prospective_Validation_of_a_Risk_Prediction_Model.5.aspx
- 29.- 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* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2023 Jan 9]; 14 (12). Available from: [/pmc/articles/PMC6903763/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250539/)
- 30.- 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* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jan 9]; 22 (5): 336-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29910543/>
- 31.- Hemming V, Jakes A D, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatr* [Internet]. 2017 Jan 5 [cited 2023 Jan 9]; 17 (1): 1-6. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-016-0766-8>
- 32.- Wu C W, Wu J Y, Chen C K, Huang S L, Hsu S C, Lee M tse 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. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2015 Oct 31 [cited 2023 Jan 9]; 23 (10): 2863-72. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-015-2650-8>
- 33.- 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. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2017.1326813> [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2023 Jan 9]; 10 (6): 543-50. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2017.1326813>
- 34.- 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* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Jan 9]; 66 (10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31250539/>
- 35.- Söderman 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* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Feb 27]; 11 (6): e0157398. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0157398>
- 36.- Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza J R, Candel F J, Cantón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2020; 38 (4): 174-81.
- 37.- Santolaya M E, Alvarez A M, Acuña 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017; 23 (3): 173-8.
- 38.- CLSI M47. Principles and Procedures for Blood Culture. 2nd edition. 2022.
- 39.- Kellogg J A, Manzella J P, Bankert D A. Frequency of Low-Level Bacteremia in Children from Birth to Fifteen Years of Age. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2000 [cited 2023 Feb 27]; 38 (6): 2181-5. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.38.6.2181-2185.2000>
- 40.- Baron E J, Scott J D, Tompkins L S. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2023 Feb 27]; 41 (11): 1677-80. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/41/11/1677/358319>
- 41.- Cumitech & Practical Guidance for Clinical Microbiology [Internet]. [cited 2023 Feb 27]. Available from: <https://asm.org/Guideline/Cumitechs-PGCMs>
- 42.- Washington J A. Blood cultures: principles and techniques. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1975; 50 (2): 91-8. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1090789>
- 43.- Riley JA, Heiter BJ, Bourbeau PP. Comparison of Recovery of Blood Culture Isolates from Two BacT/ALERT FAN Aerobic Blood Culture Bottles with Recovery from One FAN Aerobic Bottle and One FAN Anaerobic Bottle. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2023 Jan 9]; 41 (1): 213. Available from: [/pmc/articles/PMC149624/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1250539/)
- 44.- Grohs P, Mainardi J L, Podglajen I, Hanras X, Eckert C, Buu-Hoi A, et al. Relevance of routine use of the anaerobic blood culture bottle. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2007 Aug [cited 2023 Jan 9]; 45 (8): 2711-5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17581942/>
- 45.- Bartlett J G, Dick J. The controversy regarding routine anaerobic blood cultures. *Am J Med*. 2000; 108 (6): 505-6.
- 46.- Dobbins B M, Catton J A, Kite P, McMahon M J, Wilcox M H. Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Jan 9]; 31

- (6): 1688-90. Available from: https://journals.lww.com/ccmjjournal/Fulltext/2003/06000/Each_lumen_is_a_potential_source_of_central_venous.13.aspx
- 47.- Catton J A, Dobbins B M, Kite P, Wood J M, Eastwood K, Sugden S, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: A comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med* [Internet]. 2005 Apr [cited 2023 Jan 9]; 33 (4): 787-91. Available from: https://journals.lww.com/ccmjjournal/Fulltext/2005/04000/In_situ_diagnosis_of_intravascular.15.aspx
- 48.- Krause R, Valentin T, Salzer H, Hönl M, Valentin A, Auner H, et al. Which lumen is the source of catheter-related bloodstream infection in patients with multi-lumen central venous catheters? *Infection* [Internet]. 2013 Feb 29 [cited 2023 Jan 9]; 41 (1): 49-52. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-012-0391-x>
- 49.- Melgar M, Reljic T, Barahona G, Camacho K, Chang A, Contreras J, et al. Guidance Statement for the Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients Receiving Cancer-Directed Therapy in Central America and the Caribbean. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jan 9]; 6: 508-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216650/>
- 50.- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann R A, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35 (18): 2082-94.
- 51.- Miller J M, Binnicker M J, Campbell S, Carroll K C, Chapin K C, Gilligan P H, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Aug 31 [cited 2023 Jan 9]; 67 (6): e1-94. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/67/6/e1/5046039>
- 52.- Huber S, Hetzer B, Crazzolara R, Orth-Höller D. The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jan 9]; 26 (2): 168-73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31654793/>
- 53.- Wilson M L, Mirrett S, Reller L B, Weinstein M P, Reimer L G. Recovery of clinically important microorganisms from the BacT/Alert blood culture system does not require testing for seven days. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993; 16 (1): 31-4.
- 54.- Towns M L, Barth Reller L. Diagnostic methods: Current best practices and guidelines for isolation of bacteria and fungi in infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am*. 2002; 16 (2): 363-76.
- 55.- Peri A M, Ling W, Furuya-Kanamori L, Harris P N A, Paterson D L. Performance of BioFire Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2) for the detection of bloodstream pathogens and their associated resistance markers: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 27]; 22 (1): 1-14. Available from: <https://bmcfinfdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-022-07772-x>
- 56.- 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. <http://dx.doi.org/10.1031/9088800182011617809> [Internet]. 2012 [cited 2023 Feb 27]; 29 (1): 68-72. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08880018.2011.617809>
- 57.- Klaassen I L M, de Haas V, van Wijk J A E, Kaspers G J L, Bijlsma M, Bökenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2023 Feb 27]; 56 (5): 868-70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.22799>
- 58.- Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2023 Feb 27]; 99 (4): 581-4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1651-2227.2009.01644.x>
- 59.- 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. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2012 Oct 26 [cited 2023 Feb 27]; 20 (10): 2589-94. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-011-1366-7>
- 60.- Cox J A, Demasi J, Mccollom S, Jackson G, Scothorn D, Aquino V M. The diagnostic utility of routine chest radiography in the evaluation of the initial fever in patients undergoing hematopoietic stem cell. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2023 Feb 27]; 57 (4): 666-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.22911>
- 61.- 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* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Feb 27]; 67 (11): e28570. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.28570>
- 62.- Cerdeira Barreiro N, Santiago-García B, Casas I, Pozo F, Santos Sebastián M, Navarro M, et al. Detection of Respiratory Viruses in the Clinical Outcome of Children with Fever and Neutropenia. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2020 [cited 2023 Feb 27]; 533-8. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/06000/Detection_of_Respiratory_Viruses_in_the_Clinical.15.aspx
- 63.- Aldemir-Kocabaş B, Karbuz A, Pekpak E, Karahan Z C, Dolapçı İ, İnce E, et al. Effects of respiratory viruses on febrile neutropenia attacks in children. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2017; 59 (5): 511-9.
- 64.- Forcina A, Lorentino F, Marasco V, Oltolini C, Marcatti M, Greco R, et al. Clinical Impact of Pretransplant Multidrug-Resistant Gram-Negative Colonization in Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Feb 27]; 24 (7): 1476-82. Available from: <http://www.astctjournal.org/article/S1083879118301071/fulltext>
- 65.- Tumbarello M, Trecarichi E M, Tumietto F, Bono V Del, De Rosa F G, Bassetti M, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 27]; 58 (6): 3514-20. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02373-13>
- 66.- Nouér S A, Nucci M, Anaissie E. Tackling antibiotic resistance in febrile neutropenia: current challenges with and recommendations for managing infections with resistant Gram-negative organisms. <http://dx.doi.org/10.1586/1747408620151060576> [Internet]. 2015 Sep 3 [cited 2023 Feb 27]; 8 (5): 647-58. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/17474086.2015.1060576>
- 67.- Santolaya M E, Alvarez A M, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19 (14): 3415-21.
- 68.- Santolaya M E, Alvarez A M, Avileés C L, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2002 Sep 15 [cited 2023 Feb 27]; 35 (6): 678-83. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/35/6/678/378536>

- 69.- Santolaya M E, Alvarez A M, Aviles 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. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2008 [cited 2023 Feb 27]; 27 (6): 538-43. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2008/06000/Predictors_of_Severe_Sepsis_Not_Clinically.10.aspx
- 70.- S Phillips R, Sung L, Amman R A, Riley R D, Castagnola E, Haeusler G M, et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2016; 114: 6 [Internet]. 2016 Mar 8 [cited 2023 Feb 27]; 114 (6): 623-30. Available from: <https://www.nature.com/articles/bjc201628>
- 71.- 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* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Feb 27]; 65 (4): e26935. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.26935>
- 72.- Haeusler G M, Thursky K A, Slavin M A, Babl F E, de Abreu Lourenco R, Allaway Z, et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Feb 27]; 18. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2589537019302196/fulltext>
- 73.- Miedema K G E, Tissing W J E, Abbink F C H, 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* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Feb 27]; 53: 16-24. Available from: <http://www.ejcaancer.com/article/S0959804915010229/fulltext>
- 74.- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E B, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 Sep 21; 18 (16): 3038-51.
- 75.- Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Echaburu J V, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: Validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33 (5): 465-71.
- 76.- 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. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Jan 9]; 24 (6): 2651-60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-016-3074-9>
- 77.- Robinson P D, Lehrnbecher T, Phillips R, Lee Dupuis 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34 (17): 2054-60.
- 78.- Morgan J E, Cleminson J, Stewart L A, Phillips R S, Atkin K. Meta-ethnography of experiences of early discharge, with a focus on paediatric febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Jan 9]; 26 (4): 1039. Available from: <https://pmc/articles/PMC5847030/>
- 79.- Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Pandey R M, Bakhshi S. Randomized control 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* [Internet]. 2009 Sep [cited 2023 Feb 27]; 31 (9): 635-41. Available from: https://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2009/09000/Randomized_Control_Trial_Comparing_Oral.6.aspx
- 80.- Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Pandey R M, Bakhshi S. Randomized control 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* [Internet]. 2009 Sep [cited 2023 Jan 9]; 31 (9): 635-41. Available from: https://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2009/09000/Randomized_Control_Trial_Comparing_Oral.6.aspx
- 81.- Cagol Â R, De Castro Junior C G, Martins M C, Machado A L, Ribeiro R C, Gregianin L J, et al. Oral vs. intravenous empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients receiving childhood cancer chemotherapy. *J Pediatr (Rio J)*. 2009; 85 (6): 531-5.
- 82.- Loeffen E A H, te Poele E M, Tissing W J E, Boezen H M, de Bont E S J M. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 Feb 22 [cited 2023 Feb 27]; 2016 (2). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008382.pub2/full>
- 83.- 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* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2023 Feb 27]; 59 (3): 423-30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.24076>
- 84.- Teuffel O, Ethier M C, Alibhai S M H, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* [Internet]. 2011 Nov 1 [cited 2023 Feb 27]; 22 (11): 2358-65. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419376963/fulltext>
- 85.- Santolaya M E, Alvarez A M, Aviles 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22 (18): 3784-9.
- 86.- 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* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2023 Feb 27]; 61 (8): 1427-33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.25012>
- 87.- Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Navales G, Castelán-Martínez O D, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2023 Feb 27]; 2019 (3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009031.pub2/full>
- 88.- Avilés-Robles M J, Reyes-López A, Otero-Mendoza F J, Valencia-Garin 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* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Feb 27]; 67 (6): e28251. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.28251>
- 89.- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Feb 27]; 27: v111-8. Available from:

- <http://www.annalsofneoplasia.org/article/S0923753419316436/fulltext>
- 90.- Horita N, Shibata Y, Watanabe H, Namkoong H, Kaneko T. Comparison of antipseudomonal β -lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 Feb 27]; 23 (10): 723-9. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X17301945/fulltext>
- 91.- 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 of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 Jun 29 [cited 2023 Feb 27]; 2013 (6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003038.pub2/full>
- 92.- Pereira C A P, Petrilli A S, Carlesse F A, Luisi F A V, Da Silva K V T B, Lee M L D M. Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia in a randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2023 Feb 27]; 42 (2): 141-7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/19597646>
- 93.- Petrilli A S, Cypriano M, Dantas L S, Lee L M, Vercillo Luisi M F A, Torres B Silva K V, et al. Evaluation of ticarcillin/clavulanic acid versus ceftriaxone plus amikacin for fever and neutropenia in pediatric patients with leukemia and lymphoma. *Brazilian Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2003 [cited 2023 Feb 27]; 7 (2): 111-20. Available from: <http://www.scielo.br/j/bjid/a/xyC6WbbVDh7F5D8MjPY4G5k/?lang=en>
- 94.- El Haddad A M A. Comparison of cefoperazone-sulbactam versus piperacillin plus amikacin as empiric therapy in pediatric febrile neutropenic cancer patients. *Current Therapeutic Research*. 1995; 56 (10): 1094-9.
- 95.- Kamonrattana R, Sathitsamitphong L, Choeprasert W, Charoenkwan P, Natesirinilkul R, Fanchaisai K. A randomized, open-labeled, prospective controlled study to assess the efficacy of frontline empirical intravenous piperacillin/tazobactam monotherapy in comparison with ceftazidime plus amikacin for febrile neutropenia in pediatric oncology patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019; 20 (9): 2733-7.
- 96.- Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* 2019 98:5 [Internet]. 2019 Feb 22 [cited 2023 Feb 27]; 98 (5): 1051-69. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-019-03622-0>
- 97.- 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 Medicine* 2017 43:3 [Internet]. 2017 Jan 18 [cited 2023 Feb 27]; 43 (3): 304-77. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-017-4683-6>
- 98.- 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* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2023 Feb 27]; 98 (12): 1826-35. Available from: <https://haematologica.org/article/view/6857>
- 99.- Tam CS, O'Reilly M, Andresen D, Lingaratnam S, Kelly A, Burbury K, et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. *Intern Med J* [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Feb 27]; 41 (1b): 90-101. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1445-5994.2010.02340.x>
- 100.- 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 of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2023 Feb 27]; 2017(6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003914.pub4/full>
- 101.- Cometta A, Kern W V, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crockaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2023 Feb 27]; 37 (3): 382-9. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/37/3/382/436264>
- 102.- Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutati 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* [Internet]. 2014 Apr 14 [cited 2023 Feb 27]; 32 (14): 1463-71. Available from: <https://europepmc.org/article/med/24733807>
- 103.- Zimmer A J, Freifeld A G. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2019; 15 (1): 19-24.
- 104.- Santolaya M E, Farfán M J, de La Maza V, Cocina M, Santelices F, Alvarez A M, et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: Microbiologic and molecular approach. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2011 [cited 2023 Feb 27]; 30 (11): 957-61. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2011/11000/Diagnosis_of_Bacteremia_in_Febrile_Neutropenic.10.aspx
- 105.- Haeusler G M, Thursky K A, Slavin M A, Babl F E, De Abreu Lourenco R, Allaway Z, et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jan 9]; 18. Available from: <https://pmc/articles/PMC6978200/>
- 106.- Avilés-Robles M J, Reyes-López A, Otero-Mendoza F J, Valencia-Garin A U, Peñalosa-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* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Feb 27]; 67 (6): e28251. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.28251>
- 107.- Santolaya M E, Contardo V, Torres J P, López-Mendoza F, Rosanova M T, Álvarez A M, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 27]; 38 (6): 857-909. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000600857&lng=es&nrm=iso&tng=es
- 108.- Gil-Veloz M, Pacheco-Rosas D O, Solórzano-Santos F, Villasis-Keever M A, Betanzos-Cabrera Y, Miranda-Navales G. Early discharge of pediatric patients with cancer, fever, and neutropenia with low-risk of systemic infection. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Feb 27]; 75 (6): 352-7. Available from: www.bmhim.com/content/105/9/881
- 109.- Seneviratne N, Yeomanson D, Phillips R. Short-course antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropenia: retrospective cohort study. *Arch Dis Child* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Feb 27]; 105 (9): 881-5. Available from: <https://adc.bmj.com/content/105/9/881>
- 110.- 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*

- [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Feb 27]; 40 (7): e415-20. Available from: https://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2018/10000/Cost_effectiveness_and_Improved_Parent_and.20.aspx
- 111.- Downes K J, Zaoutis T E, Shah S S. Guidelines for Management of Children With Fever and Neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2023 Feb 28]; 2 (3): 281-5. Available from: <https://academic.oup.com/jpids/article/2/3/281/1019199>
 - 112.- 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. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Feb 28]; 37 (10): 1931-40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-018-3328-1>
 - 113.- 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* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Feb 28]; 54 (7): 761-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jpc.13899>
 - 114.- Scheler M, Lehrnbecher T, Groll A H, Volland R, Laws H J, Ammann R A, et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Feb 28]; 48 (4): 607-18. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-020-01462-z>
 - 115.- Miedema K G E, De Bont E S J M, Elferink R F M O, 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* [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 Jan 9]; 19 (10): 1593-600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20803037/>
 - 116.- Alali M, David M Z, Danziger-Isakov L A, 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* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Feb 28]; 42 (6): E445-51. Available from: https://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2020/08000/Pediatric_Febrile_Neutropenia_Change_in_Etiology.19.aspx
 - 117.- Ammann R A, Laws H J, Schrey D, Ehlert K, Moser O, Dilloo D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres-leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Feb 28]; 174 (5): 675-86. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-015-2525-5>
 - 118.- 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. *Journal of Infection* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Feb 28]; 68 (4): 321-31. Available from: <http://www.journalofinfection.com/article/S0163445313003824/fulltext>
 - 119.- Taiciz M, Pérez M G, Reijtman V, Mastroianni A, Escarra F, García M E, et al. Epidemiología y factores de riesgo de internación prolongada en niños con leucemia y bacteriemia. Estudio de cohorte. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2018 [cited 2023 Feb 28]; 35 (3): 233-8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000300233&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 - 120.- Groll A H, Pana D, Lantermier 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-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021; 22 (6): e254-69.
 - 121.- 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* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2023 Feb 28]; 30 (10): 887-90. Available from: <https://europepmc.org/article/med/21915020>
 - 122.- 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 of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Jun 3 [cited 2023 Feb 28]; 2017 (6). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003914.pub4/full>
 - 123.- Verlinden A, De Vroey V, Goossens H, Roelant E, Van De Velde A L, Berneman Z N, et al. 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* [Internet]. 2019 Feb 26 [cited 2023 Feb 28]; 11 (1): e2019023-e2019023. Available from: <https://www.mjhid.org/index.php/mjhid/article/view/2019.023/3602>
 - 124.- Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudíol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2023 Feb 28]; 4 (12): e573-83. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2352302617302119/fulltext>
 - 125.- Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. <https://doi.org/10.1080/2150559420161156821> [Internet]. 2016 Apr 2 [cited 2023 Feb 28]; 7 (3): 280-97. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21505594.2016.1156821>
 - 126.- 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* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Feb 28]; 100 (9): 895-8. Available from: <https://adc.bmj.com/content/100/9/895>
 - 127.- Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun J P, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: Results from an observational study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2014 Jan 14 [cited 2023 Feb 28]; 40 (1): 41-9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-013-3148-9>
 - 128.- Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients with Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Feb 28]; 41 (4): 251-5. Available from: https://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2019/05000/Blood_Stream_Infections_and_Antibiotic_Utilization.1.aspx
 - 129.- Kimura S I, 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. <http://dx.doi.org/10.1080/2374423520171340665> [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2023 Feb 28]; 49 (10): 748-57. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23744235.2017.1340665>
 - 130.- 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* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Feb 28]; 62 (8): 1421-6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.25466>
 - 131.- Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Fehér C, et al. Current time-to-positivity of blood

- cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Feb 28]; 25 (4): 447-53. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X18305445/fulltext>
- 132.- Pillinger K E, Bouchard J, Withers S T, Mediwal K, McGee E U, Gibson G M, et al. Inpatient Antibiotic Stewardship Interventions in the Adult Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Population: A Review of the Literature. <https://doi.org/10.1177/1060028019890886> [Internet]. 2019 Nov 26 [cited 2023 Feb 28]; 54 (6): 594-610. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028019890886?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
- 133.- Escribuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Revista Española de Quimioterapia* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Feb 28]; 32 (Suppl 2): 55. Available from: <https://pmc/articles/PMC6755372/>
- 134.- Petteys M M, Kachur E, Pillinger K E, He J, Copelan E A, Shahid Z. Antimicrobial de-escalation in adult hematopoietic cell transplantation recipients with febrile neutropenia of unknown origin. <https://doi.org/10.1177/1078155219865303> [Internet]. 2019 Aug 18 [cited 2023 Feb 28]; 26 (3): 632-40. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155219865303?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub++0pubmed
- 135.- 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 of Systematic Reviews* [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2023 Feb 28]; 2019 (1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012184.pub2/full>
- 136.- Kumar A, Biswas B, Chopra A, Kapil A, Vishnubhatla S, Bakshi 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* [Internet]. 2020 Jun 15 [cited 2023 Feb 28]; 88 (3): 240-5. Available from: <https://europepmc.org/article/med/32537711>
- 137.- Lehnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Ammann R A, 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* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Feb 28]; 22 (6): e270-80. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204520307257/fulltext>
- 138.- Lehnbecher T, Stanescu A, Kühl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* [Internet]. 2002 [cited 2023 Feb 28]; 30 (1): 17-21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-002-2094-1>
- 139.- Hodgson-Viden H, Grundy P E, Robinson J L. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatrics* 2005 5:1 [Internet]. 2005 May 18 [cited 2023 Feb 28]; 5 (1): 1-6. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-5-10>
- 140.- Ramachandran P S, Wilson M R. Metagenomics for neurological infections - expanding our imagination. *Nature Reviews Neurology* 2020 16:10 [Internet]. 2020 Jul 13 [cited 2023 Feb 28]; 16 (10): 547-56. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-020-0374-y>
- 141.- Sonnevile R, Magalhaes E, Meyfroidt G. Central nervous system infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Feb 28]; 23 (2): 128-33. Available from: https://journals.lww.com/co-criticalcare/Fulltext/2017/04000/Central_nervous_system_infections_in.10.aspx
- 142.- Denier C, Bourhis J H, Lacroix C, Koscielny S, Bosq J, Sigal R, et al. Spectrum and prognosis of neurologic complications after hematopoietic transplantation. *Neurology* [Internet]. 2006 Dec 12 [cited 2023 Feb 28]; 67 (11): 1990-7. Available from: <https://n.neurology.org/content/67/11/1990>
- 143.- Pruitt A A. CNS infections in patients with cancer. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2012 Apr [cited 2023 Feb 28]; 18 (2): 384-405. Available from: https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2012/04000/CNS_Infections_in_Patients_With_Cancer.13.aspx
- 144.- Carson K R, Evens A M, Richey E A, Habermann T M, Focosi D, Seymour J F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* [Internet]. 2009 May 14 [cited 2023 Feb 28]; 113 (20): 4834-40. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/20/4834/116475/Progressive-multifocal-leukoencephalopathy-after>
- 145.- Horta Baas G, Guerrero Soto O, Barile Fabris L A. Infección del sistema nervioso central por *Listeria monocytogenes* en pacientes con lupus eritematoso sistémico: análisis de 26 casos, incluyendo el reporte de un caso nuevo. *Reumatología clínica*, ISSN 1699-258X 2013; 9 (6): 340-7 [Internet]. 2013 [cited 2023 Feb 28]; 9(6):340-7. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4789213&info=resumen&idioma=SPA>
- 146.- van Veen K E B, Brouwer M C, van der Ende A, van de Beek D. Bacterial Meningitis in Patients using Immunosuppressive Medication: a Population-based Prospective Nationwide Study. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2023 Feb 28]; 12 (2): 213-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11481-016-9705-6>
- 147.- Tunkel A R, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan S L, Scheld W M, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Mar 15 [cited 2023 Feb 28]; 64 (6): e34-65. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/64/6/e34/2996079>
- 148.- Safdieh J E, Mead P A, Sepkowitz K A, Kiehn T E, Abrey L E. Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology* [Internet]. 2008 Mar 18 [cited 2023 Feb 28]; 70 (12): 943-7. Available from: <https://n.neurology.org/content/70/12/943>
- 149.- Brouwer M C, Tunkel A R, McKhann G M, Beek D van de. Brain Abscess. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2014 [cited 2023 Feb 28]; 371 (5): 447-56. Available from: <https://researchinformation.amsterdamumc.org/en/publications/brain-abscess-2>
- 150.- Panackal A A, Williamson P R. Fungal Infections of the Central Nervous System. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Feb 28]; 21 (6): 1662-78. Available from: https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2015/12000/Fungal_Infections_of_the_Central_Nervous_System.13.aspx
- 151.- Lehnbecher T, Rath P M, Attarbaschi A, Cario G, Döring M, Moser O, et al. Galactomannan and PCR in the Central Nervous System to Detect Invasive Mold Disease - A Retrospective Analysis in Immunocompromised Children. *Scientific Reports* 2019 9:1 [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2023 Feb 28]; 9 (1): 1-5. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49426-0>
- 152.- Saylor D, Thakur K, Venkatesan A. Acute encephalitis in the immunocompromised individual. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2023 Feb 28]; 28 (4): 330-6. Available from: <https://>

- journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2015/08000/Acute_encephalitis_in_the_immunocompromised.8.aspx
- 153.- 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* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Feb 28]; 78 (5): 536-47. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2777392>
- 154.- Berkowitz A L. Approach to Neurologic Infections. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Feb 28]; 27 (4): 818-35. Available from: https://journals.lww.com/continuum/Fulltext/2021/08000/Approach_to_Neurologic_Infections.4.aspx
- 155.- Tseng J R, Su Y Y, Lee M H, Chen K Y, Tsai S F, Yen T C. Clinical usefulness of FDG PET/CT in the detection of unusual central nervous system infections. *J Neurol Sci* [Internet]. 2014 Oct 15 [cited 2023 Feb 28]; 345 (1): 244-7. Available from: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X14004894/fulltext>
- 156.- Schmidt-Hieber M, Silling G, Schalk E, Heinz W, Panse J, Penack O, et al. CNS infections in patients with hematological disorders (including allogeneic stem-cell transplantation)—Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Oncology* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Feb 28]; 27 (7): 1207-25. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419356844/fulltext>
- 157.- Tansarli G S, Chapin K C. Diagnostic test accuracy of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Feb 28]; 26 (3): 281-90. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X19306159/fulltext>
- 158.- Kay A W, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen A K, Steingart K R, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2020 Aug 27 [cited 2023 Feb 28]; 2020 (8). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013359.pub2/full>
- 159.- 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* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Feb 28]; 54 (9): 2251-61. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00730-16>
- 160.- Luckowitsch M, Rudolph H, Bochennek K, Porto L, Lehrnbecher T. Central Nervous System Mold Infections in Children with Hematological Malignancies: Advances in Diagnosis and Treatment. *Journal of Fungi* 2021; 7: 168 [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2023 Feb 28]; 7 (3): 168. Available from: <https://www.mdpi.com/2309-608X/7/3/168/htm>
- 161.- Viscoli C, Machetti M, Gazzola P, De Maria A, Paola D, Van Lint M T, et al. Aspergillus galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2002 [cited 2023 Feb 28]; 40 (4): 1496-9. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.40.4.1496-1499.2002>
- 162.- Mercier T, Castagnola E, Marr K A, Wheat L J, Verweij P E, Maertens J A. Defining Galactomannan Positivity in the Updated EORTC/MSGERC Consensus Definitions of Invasive Fungal Diseases. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Mar 12 [cited 2023 Feb 28]; 72 (Supplement_2): S89-94. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/72/Supplement_2/S89/6168268
- 163.- Ciummo F, Srinivas P, Biedny J. Antimicrobial use in central nervous system infections. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Feb 28]; 34 (3): 255-63. Available from: https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2021/06000/Antimicrobial_use_in_central_nervous_system.11.aspx
- 164.- Tattevin P, Solomon T, Brouwer M C. Understanding central nervous system efficacy of antimicrobials. *Intensive Care Med* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Feb 28]; 45 (1): 93-6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-018-5270-1>
- 165.- Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal antibacterial and antifungal therapies. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Feb 28]; 33 (3). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00190-19>
- 166.- Tunkel A R, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan S L, Scheld W M, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2017 Mar 15 [cited 2023 Feb 28]; 64 (6): e34-65. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/64/6/e34/2996079>
- 167.- Portugal R, Nucci M. Typhlitis (neutropenic enterocolitis) in patients with acute leukemia: a review. <https://doi.org/10.1080/1747408620171280389> [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Mar 1]; 10 (2): 169-74. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474086.2017.1280389>
- 168.- Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IGH, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2023 Mar 1]; 75 (1): 1-13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0609.2005.00442.x>
- 169.- Rodrigues F G, Dasilva G, Wexner S D. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Mar 1]; 23 (1): 42-7. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i1/42.htm>
- 170.- 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* [Internet]. 2013 Oct [cited 2023 Mar 1]; 35 (7): 514-7. Available from: https://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2013/10000/Incidence_Risk_Factors_and_Outcomes_of.5.aspx
- 171.- Sachak T, Arnold M A, Naini B V, Graham R P, Shah S S, Cruise M, et al. Neutropenic enterocolitis. *American Journal of Surgical Pathology* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Mar 1]; 39 (12): 1635-42. Available from: https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2015/12000/Neutropenic_Enterocolitis_New_Insights_Into_a.5.aspx
- 172.- Benedetti E, Bruno B, Martini F, Morganti R, Bramanti E, Caracciolo F, et al. Early Diagnosis of Neutropenic Enterocolitis by Bedside Ultrasound in Hematological Malignancies: A Prospective Study. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10: 4277 [Internet]. 2021 Sep 21 [cited 2023 Mar 1]; 10 (18): 4277. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/18/4277/htm>
- 173.- Neshler L, Rolston K V I. Neutropenic Enterocolitis, a Growing Concern in the Era of Widespread Use of Aggressive Chemotherapy. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2013 Mar 1 [cited 2023 Mar 1]; 56 (5): 711-7. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/56/5/711/348508>
- 174.- Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely O A, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* 2017 97:1 [Internet]. 2017 Nov 24 [cited 2023 Mar 1]; 97 (1): 31-49. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-017-3183-7>
- 175.- 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). *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2018 Mar 19 [cited 2023 Mar 1]; 66 (7): e1-48. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/66/7/e1/4855916>
- 176.- Duceau B, Picard M, Pirracchio R, Wanquet A, Pène F, Merceron S, et al. Neutropenic Enterocolitis in Critically Ill Patients: Spectrum of the Disease and Risk of Invasive Fungal Disease. *Crit Care Med* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Mar 1]; 47 (5): 668-76. Available from: <https://europepmc.org/article/med/30741755>
- 177.- Cross S J, Patel J R, Wolf J. Diagnosis and Management of Typhilitis and Neutropenic Enterocolitis in Children with Cancer. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Mar 1]; 41 (8): E326-8. Available from: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2022/08000/Diagnosis_and_Management_of_Typhilitis_and.21.aspx
- 178.- Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D, Hamprecht A, Heussel C P, Kahl C, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)†. *Annals of Oncology* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2023 Mar 1]; 26 (1): 21-33. Available from: <http://www.annalsofncology.org/article/S0923753419313122/fulltext>
- 179.- Garcia J B, Lei X, Wierda W, Cortes J E, Dickey B F, Evans S E, et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2013 Oct 25 [cited 2023 Mar 1]; 10 (5): 432-40. Available from: www.atsjournals.org
- 180.- Evans S E, Ost D E. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2015 May 7 [cited 2023 Mar 1]; 21 (3): 260-71. Available from: https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Fulltext/2015/05000/Pneumonia_in_the_neutropenic_cancer_patient.9.aspx
- 181.- 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.
- 182.- 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* [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2023 Mar 1]; 192 (8): 974-82. Available from: www.clinicaltrials.gov
- 183.- Heussel C P, Kauczor H U, Heussel G, Fischer B, Mildenerberger P, Thelen M. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.16959353456>. 2013; 169 (5): 1347-53.
- 184.- Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, Metaxa V, Bauer P, Povoia P, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Medicine* 2020 46:2 [Internet]. 2020 Feb 7 [cited 2023 Mar 1]; 46 (2): 298-314. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-019-05906-5>
- 185.- Ferrés M, Lafourcade M, Gamba P, Cerón I, Payá E, Oddó D, et al. Parte III. Apoyo del laboratorio de microbiología y anatomía patológica en el diagnóstico y manejo de infecciones en el paciente con cáncer y trasplante de precursores hematopoyéticos. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Mar 1]; 36 (2): 145-66. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000200145&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 186.- Leeflang M M G, Debets-Ossenkopp Y J, Wang J, Visser C E, Scholten R J P M, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 Dec 30 [cited 2023 Mar 1]; 2017 (9). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007394.pub2/full>
- 187.- Gilbert D N, Leggett J E, Wang L, Ferdosian S, Gelfer G D, Johnston M L, et al. Enhanced Detection of Community-Acquired Pneumonia Pathogens With the BioFire® Pneumonia FilmArray® Panel. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021 Mar 1; 99 (3): 115246.
- 188.- 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* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Mar 1]; 58 (7). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.00128-20>
- 189.- Oren I, Hardak E, Zuckerman T, Geffen Y, Hoffman R, Yigla M, et al. Does molecular analysis increase the efficacy of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and management of respiratory infections in hemato-oncological patients? *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Mar 1]; 50: 48-53. Available from: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971216311183/fulltext>
- 190.- 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* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 1]; 27 (4): 322-8. Available from: https://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/Fulltext/2014/08000/Role_of_bronchoalveolar_lavage_in_the_diagnosis_of.5.aspx
- 191.- Chellapandian D B, Lehrnbecher T, Phillips B, Fisher B T, Zaoutis T E, Steinbach W J, et al. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33 (5): 501-9.
- 192.- Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill J A, 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* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Mar 1]; 19 (8): e260-72. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309919301070/fulltext>
- 193.- Maschmeyer G, Donnelly J P. How to manage lung infiltrates in adults suffering from haematological malignancies outside allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Mar 1]; 173 (2): 179-89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.13934>
- 194.- Svensson T, Lundström K L, Höglund M, Cherif H. Utility of bronchoalveolar lavage in diagnosing respiratory tract infections in patients with hematological malignancies: are invasive diagnostics still needed? <https://mc.manuscriptcentral.com/ujms> [Internet]. 2016 Jan 2 [cited 2023 Mar 1]; 122 (1): 56-60. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03009734.2016.1237595>
- 195.- Khalid U, Akram M J, Butt F M, Ashraf M B, Khan F, Khalid U, et al. The Diagnostic Utility and Clinical Implications of Bronchoalveolar Lavage in Cancer Patients With Febrile Neutropenia and Lung Infiltrates. *Cureus* [Internet]. 2020 Sep 6 [cited 2023 Mar 1]; 12 (9). Available from: <https://www.cureus.com/articles/39914-the-diagnostic-utility-and-clinical-implications-of-bronchoalveolar-lavage-in-cancer-patients-with-febrile-neutropenia-and-lung-infiltrates>
- 196.- Choo R, Naser N S H, Nadkarni N V, Anantham D. Utility of bronchoalveolar lavage in the management of immunocompromised patients presenting with lung infiltrates. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2019 Feb 26 [cited 2023 Mar 1]; 19 (1): 1-12. Available from:

- <https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-019-0801-2>
- 197.- Milliken E J T, Davis J S. Pro: Bronchoscopy is essential for pulmonary infections in patients with haematological malignancies. *Breathe* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Mar 1]; 16 (4): 1-4. Available from: <https://breath.ersjournals.com/content/16/4/200228>
- 198.- Ing M K, Williamson J P. Con: Bronchoscopy is essential for pulmonary infections in patients with haematological malignancies. *Breathe* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Mar 1]; 16 (4): 1-4. Available from: <https://breath.ersjournals.com/content/16/4/200210>
- 199.- Harrington Z. Is bronchoscopy essential for pulmonary infections in patients with haematological malignancies? *Breathe* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Mar 1]; 16 (4): 1-2. Available from: <https://breath.ersjournals.com/content/16/4/200268>
- 200.- Santolaya M E, Álvarez A M, Bidart T, Morales J, González C, Santolaya M E, et al. Parte IV. Terapia antimicrobiana en pacientes con cáncer y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Mar 1]; 36 (2): 167-78. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182019000200167&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 201.- Delgado-Araneda M, Valenzuela R, de la Maza V, Rabello M, Álvarez A M, Contardo V, et al. Usefulness of serum galactomannan in initiating and modifying antifungal therapy in children with cancer and persistent high-risk febrile neutropenia. *Mycoses* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Mar 1]; 63 (8): 802-11. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/myc.13097>
- 202.- Casper C, Englund J, Boeckh M. How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood* [Internet]. 2010 Feb 18 [cited 2023 Mar 1]; 115 (7): 1331-42. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/115/7/1331/26691/How-I-treat-influenza-in-patients-with-hematologic>
- 203.- 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. *Transplant Infectious Disease* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2023 Mar 1]; 15 (3): 219-32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tid.12054>
- 204.- Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood* [Internet]. 2009 Jun 4 [cited 2023 Mar 1]; 113 (23): 5711-9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/23/5711/25934/How-we-treat-cytomegalovirus-in-hematopoietic-cell>
- 205.- Razonable R R, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Mar 1]; 33 (9): e13512. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ctr.13512>
- 206.- Warris A, Lehnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann R J M, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clinical Microbiology and Infection* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Mar 1]; 25 (9): 1096-113. Available from: <http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198743X19302824/fulltext>
- 207.- Bennett J, Dolin R, Blaser M J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition. 2019.
- 208.- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith C M, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine* 2021; 47:11 [Internet]. 2021 Oct 2 [cited 2023 Mar 1]; 47 (11): 1181-247. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-021-06506-y>
- 209.- Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* 2019; 98: 5 [Internet]. 2019 Feb 22 [cited 2023 Mar 1]; 98 (5): 1051-69. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-019-03622-0>
- 210.- Moore J X, Akinyemiju T, Bartolucci A, Wang H E, Waterbor J, Griffin R. A prospective study of cancer survivors and risk of sepsis within the REGARDS cohort. *Cancer Epidemiol.* 2018 Aug 1; 55: 30-8.
- 211.- Pillon M, Sperotto F, Zattarin E, Cattelan M, Carraro E, Contin A E, et al. Predictors of mortality after admission to pediatric intensive care unit in oncohematologic patients without history of hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Mar 1]; 66 (10): e27892. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.27892>
- 212.- Awad W B, Nazer L, Elfarr S, Abdullah M, Hawari F. A 12-year study evaluating the outcomes and predictors of mortality in critically ill cancer patients admitted with septic shock. *BMC Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Mar 1]; 21 (1): 1-7. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08452-w>
- 213.- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *The Lancet* [Internet]. 2018 Jul 7 [cited 2023 Mar 1]; 392 (10141): 75-87. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673618306962/fulltext>
- 214.- Rosa R G, Goldani L Z. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 1]; 58 (7): 3799-803. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02561-14>
- 215.- Bokhari S W I, Munir T, Memon S, Byrne J L, Russell N H, Beed M. Impact of critical care reconfiguration and track-and-trigger outreach team intervention on outcomes of haematology patients requiring intensive care admission. *Ann Hematol* [Internet]. 2010 May 30 [cited 2023 Mar 1]; 89 (5): 505-12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-009-0853-0>
- 216.- Levy M M, Evans L E, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Mar 1]; 44 (6): 925-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-018-5085-0>
- 217.- D'Onofrio V, Salimans L, Bedenić B, Cartuyvels R, Barišić I, Gyssens I C. The Clinical Impact of Rapid Molecular Microbiological Diagnostics for Pathogen and Resistance Gene Identification in Patients With Sepsis: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Mar 1]; 7 (10). Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/10/ofaa352/5892332>
- 218.- Strich J R, Heil E L, Masur H. Considerations for Empiric Antimicrobial Therapy in Sepsis and Septic Shock in an Era of Antimicrobial Resistance. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2023 Mar 1]; 222 (Suppl ement_2): S119-31. Available from: https://academic.oup.com/jid/article/222/Supplement_2/S119/5874155
- 219.- Roberts J A, Abdul-Aziz M H, Lipman J, Mouton J W, Vinks A A, Felton T W, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2023 Mar 1]; 14 (6): 498-509. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309914700362/fulltext>
- 220.- Lortholary O, Lefort A, Tod M, Chomat A M, Darras-Joly C, Cordonnier C. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of

- febrile neutropenia. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8 (10): 612-20.
- 221.- Batchelor H K, Marriott J F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2023 Mar 1]; 79 (3): 395-404. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.12267>
- 222.- Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Critical Care* 2019 23:1 [Internet]. 2019 Mar 29 [cited 2023 Mar 1]; 23 (1): 1-20. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-019-2378-9>
- 223.- Fratoni A J, Nicolau D P, Kuti J L. A guide to therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Mar 1]; 41 (2): 220-33. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2505>
- 224.- Abdul-Aziz M H, Alfenaar J W C, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper#. *Intensive Care Medicine* 2020 46:6 [Internet]. 2020 May 7 [cited 2023 Mar 1]; 46 (6): 1127-53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06050-1>
- 225.- Turner R B, Kojiro K, Shephard E A, Won R, Chang E, Chan D, et al. Review and Validation of Bayesian Dose-Optimizing Software and Equations for Calculation of the Vancomycin Area Under the Curve in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Mar 1]; 38 (12): 1174-83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/phar.2191>
- 226.- Fabiano V, Mameli C, Zuccotti G V. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. <http://dx.doi.org/10.1517/147403382011584531> [Internet]. 2011 [cited 2023 Mar 1]; Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.2011.584531>
- 227.- Matzke G R, Aronoff G R, Atkinson A J, Bennett W M, Decker B S, Eckardt K U, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2023 Mar 1]; 80 (11): 1122-37. Available from: <http://www.kidney-international.org/article/S0085253815549843/fulltext>
- 228.- MINISTERIO DE SALUD DEPARTAMENTO DE CALIDAD Y SEGURIDAD DE LA ATENCIÓN PROGRAMA CONTROL DE IAAS.
- 229.- Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz J M, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2015; 26: v152-68.
- 230.- Tomlinson D, Mermel L A, Ethier M C, Matlow A, Gillmeister B, Sung L. Defining Bloodstream Infections Related to Central Venous Catheters in Patients With Cancer: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2023 Mar 1]; 53 (7): 697-710. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/53/7/697/422684>
- 231.- Manian F A. IDSA Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infection. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2023 Mar 1]; 49 (11): 1770-1. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/49/11/1770/344574>
- 232.- Böll B, Schalk E, Buchheidt D, Hasenkamp J, Kiehl M, Kiderlen T R, et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Hematology* 2020 100:1 [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2023 Mar 1]; 100 (1): 239-59. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-020-04286-x>
- 233.- Safdar N, Fine J P, Maki D G. Meta-analysis: Methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med*. 2005; 142 (6): 451-66.
- 234.- Mermel L A, 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. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 2009 Jul 1 [cited 2023 Mar 1]; 49 (1): 1-45. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/49/1/1/369414>
- 235.- Aldea Mansilla C, Martínez-Alarcón J, Gracia Ahufinger I, Guembe Ramírez M. Microbiological diagnosis of catheter-related infections. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* (English ed). 2019 Dec 1; 37 (10): 668-72.
- 236.- Guembe M, Martín-Rabadán P, Echenagusia A, Camúñez F, Rodríguez-Rosales G, Simó G, et al. Value of Superficial Cultures for Prediction of Catheter-Related Bloodstream Infection in Long-Term Catheters: a Prospective Study. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Mar 1]; 51 (9): 3025-30. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.01351-13>
- 237.- Nucci M, Unversitário Clementino Fraga Filho Rua Rodolpho Paulo Rocco H. HOW I TREAT FEBRILE NEUTROPENIA. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2023 Mar 1]; 13 (1): e2021025-e2021025. Available from: <https://www.mjhid.org/index.php/mjh/article/view/4531/3988>
- 238.- Clemmons A B, Young H N, Bland C M, Jackson B, Hayashi M, Folsom C, et al. Incidence and utility of follow-up blood cultures in cancer patients with gram-negative bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2021; 101 (2): 115444.
- 239.- Pagano L, Cairra M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* [Internet]. 2006 Aug 1 [cited 2023 Mar 1]; 91 (8): 1068-75. Available from: <http://www.haematologica.org/journal/2006/8/1068.html>
- 240.- Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood* [Internet]. 2014 Dec 18 [cited 2023 Mar 1]; 124 (26): 3858-69. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/124/26/3858/33647/How-we-treat-invasive-fungal-diseases-in-patients>
- 241.- Cairra M, Girmenia C, Fadda R M, Mitra M E, Picardi M, Van Lint M T, et al. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: Who is at highest risk? *European Journal of Haematology*. 2008; 81.
- 242.- Rabagliati R, Bertin P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma: Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2014 Dec [cited 2023 Jan 9]; 31 (6): 721-8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182014000600013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 243.- Ben-Ami R, Lewis R E, Kontoyiannis D P. Invasive mould infections in the setting of hematopoietic cell transplantation: Current trends and new challenges. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2009; 22.
- 244.- Marr K A, Carter R A, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in

- allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 1]; 100 (13): 4358-66. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/100/13/4358/106028/Invasive-aspergillosis-in-allogeneic-stem-cell>
- 245.- Torres H A, Bodey G P, Rolston K V I, Kantarjian H M, Raad I I, Kontoyiannis D P. Infections in patients with aplastic anemia. *Cancer* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2023 Mar 1]; 98 (1): 86-93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.11478>
- 246.- Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Nakamura S, Yamagoe S, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Breakthrough Candidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Japanese Hospital. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 1]; Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01791-16>
- 247.- Wasylshyn A, Linder K A, Castillo C G, Zhou S, Kauffman C A, Miceli M H. Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Mycopathologia* 2020 185:2 [Internet]. 2020 Jan 14 [cited 2023 Mar 1]; 185 (2): 299-306. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-019-00418-8>
- 248.- Sepkowitz K A, Brown A E, Telzak E E, Gottlieb S, Armstrong D. Pneumocystis carinii Pneumonia Among Patients Without AIDS at a Cancer Hospital. *JAMA* [Internet]. 1992 Feb 12 [cited 2023 Mar 1]; 267 (6): 832-7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/395063>
- 249.- Hughes W T, Feldman S, Aur R J A, Verzosa M S, Hustu H O, Simone J V. Intensity of immunosuppressive therapy and the incidence of pneumocystis carinii pneumonitis. *Cancer* [Internet]. 1975 Dec 1 [cited 2023 Mar 1]; 36 (6): 2004-9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.2820360912>
- 250.- Rabagliati B R, Fuentes L G, Guzmán D A M, Orellana U E, Oporto C J, Aedo C I, et al. Enfermedad fúngica invasora en pacientes hemato-oncológicos y receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos bajo la perspectiva de los criterios diagnósticos EORTC/MSG. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 1]; 26 (3): 212-9. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 251.- Lucero A Y, Brucher U R, Alvarez P A M, Becker K A, Cofré G J, Enriquez O N, et al. Infección micótica profunda en niños con cáncer, neutropenia y fiebre, en Chile. *Rev Med Chil* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mar 1]; 130 (10): 1139-46. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872002001000008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 252.- 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* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2023 Mar 1]; 123 (5): 1112-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/lary.23912>
- 253.- Middlebrooks E H, Frost C J, Jesus R O De, Massini T C, Schmalfuss I M, Mancuso A A. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A Comprehensive Update of CT Findings and Design of an Effective Diagnostic Imaging Model. *American Journal of Neuroradiology* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Mar 1]; 36 (8): 1529-35. Available from: <https://www.ajnr.org/content/36/8/1529>
- 254.- Smith A, Vikrum T, Brandon S, Meredith R, Anthony S, Jerome Thompson. Invasive fungal sinusitis in the pediatric population: Systematic review with quantitative synthesis of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 90: 231-5.
- 255.- Stanton L G, George H T, Shelley H, Brian L S, Edward J L, Peter A. C. Prolonged Granulocytopenia: The Major Risk Factor for Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Acute Leukemia | *Annals of Internal Medicine* [Internet]. [cited 2023 Mar 1]. Available from: https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-100-3-345?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
- 256.- Portugal R D, Garnica M, Nucci M. Index to Predict Invasive Mold Infection in High-Risk Neutropenic Patients Based on the Area Over the Neutrophil Curve. <https://doi.org/10.1200/JCO2008210856>. 2009.
- 257.- Rotstein C, Bow E J, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized Placebo-Controlled Trial of Fluconazole Prophylaxis for Neutropenic Cancer Patients: Benefit Based on Purpose and Intensity of Cytotoxic Therapy. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1999 Feb 1 [cited 2023 Mar 1]; 28 (2): 331-40. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/28/2/331/410585>
- 258.- Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal Prophylaxis in Cancer Patients After Chemotherapy or Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. <https://doi.org/10.1200/JCO2007123851>. 2016.
- 259.- Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early Deaths and Treatment-Related Mortality in Children Undergoing Therapy for Acute Myeloid Leukemia: Analysis of the Multicenter Clinical Trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. <https://doi.org/10.1200/JCO200401191>. 2016.
- 260.- Sallah S, Wan J Y, Nguyen N P, Vos P, Sigounas G. Analysis of Factors Related to the Occurrence of Chronic Disseminated Candidiasis in Patients with Acute Leukemia in a Non-Bone Marrow Transplant Setting A Follow-Up Study. 2001 [cited 2023 Mar 1]; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142>
- 261.- Mays S R, Cohen P R. Emerging dermatologic issues in the oncology patient. *Semin Cutan Med Surg* [Internet]. 2006 Dec [cited 2023 Mar 1]; 25 (4): 179-89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17174838/>
- 262.- Caillot D, Couaillier J F, Bernard A, Casasnovas O, Denning D W, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19 (1): 253-9.
- 263.- Halkic N, Ksontini R. Hepatosplenic Candidiasis. <https://doi.org/10.1056/NEJMicm040112> [Internet]. 2007 Jan 25 [cited 2023 Mar 1]; 356 (4): e4. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMicm040112>
- 264.- Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: A prospective matched case-control study. *Crit Care* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2023 Mar 1]; 24 (1): 1-11. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2766-1>
- 265.- Ramos J T, Romero C A, Belda S, Candel F J, Gallego B C, Fernández-Polo A, et al. Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. *Revista Española de Quimioterapia* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Mar 1]; 32 (5): 410. Available from: <https://pmc/articles/PMC6790888/>
- 266.- Villarreal M, Avilés C L, Silva P, Guzmán A M, Poggi H, Alvarez A M, et al. Risk factors associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia: A prospective multicenter evaluation. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29 (9).
- 267.- Baddley J W. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. In: *Medical Mycology*. 2011.
- 268.- Rabagliati R. Actualización en el diagnóstico y manejo de aspergilosis invasora en pacientes adultos. *Revista chilena de infectología*. 2018; 35 (5).
- 269.- Chang H Y, Rodríguez V, Narboni G, Bodey G P, Luna M A, Freireich E J. Causes of death in

- adults with acute leukemia. *Medicine (United States)*. 1976; 55 (3).
- 270.- Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr K A, Treadway S, et al. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 75 (2).
- 271.- Dagenais T R T, Keller N P. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. Vol. 22, *Clinical Microbiology Reviews*. 2009.
- 272.- Griffiths J S, White P L, Czubala M A, Simonazzi E, Bruno M, Thompson A, et al. A Human Dectin-2 Deficiency Associated with Invasive Aspergillosis. *Journal of Infectious Diseases*. 2021; 224 (7).
- 273.- Chamilos G, Lionakis M S, Kontoyiannis D P. Call for Action: Invasive Fungal Infections Associated with Ibrutinib and Other Small Molecule Kinase Inhibitors Targeting Immune Signaling Pathways. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66 (1).
- 274.- Lamoth F, Lewis R E, Walsh T J, Kontoyiannis D P. Navigating the Uncertainties of COVID-19-Associated Aspergillosis: A Comparison With Influenza-Associated Aspergillosis. *Journal of Infectious Diseases*. 2021; 224.
- 275.- Rabagliati R, Rodríguez N, Núñez C, Huete A, Bravo S, García P. Covid-19-associated mold infection in critically ill patients, Chile. *Emerg Infect Dis*. 2021; 27 (5).
- 276.- Ruiz-Camps I, Jarque I. Enfermedad fúngica invasora por hongos filamentosos en pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol*. 2014; 31 (4).
- 277.- Figueras C, Heredia C D de, García J J, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre diagnóstico y tratamiento de la candidiasis invasiva. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2011; 74 (5).
- 278.- Patterson T F, Thompson G R, 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63.
- 279.- Clancy C J, Nguyen M H. Non-culture diagnostics for invasive candidiasis: Promise and unintended consequences. *Journal of Fungi*. 2018; 4.
- 280.- Perfect J R, Dismukes W E, Dromer F, Goldman D L, Graybill J R, Hamill R J, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50.
- 281.- Boulware D R, Rolfes M A, Rajasingham R, von Hohenberg M, Qin Z, Taseera K, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis*. 2014; 20 (1).
- 282.- Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV. Guidelines for Diagnosing, Preventing and Managing Cryptococcal Disease Among Adults, Adolescents and Children Living with HIV [Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581832/>
- 283.- Mery A, Sendid B, François N, Cornu M, Poissy J, Guerardel Y, et al. Application of mass spectrometry technology to early diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol*. 2016; 54 (11).
- 284.- Walsh T J, McCarthy M W. The expanding use of matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectroscopy in the diagnosis of patients with mycotic diseases. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2019; 19.
- 285.- Patterson T F, Donnelly J P. New concepts in diagnostics for invasive mycoses: Non-culture-based methodologies. *Journal of Fungi*. 2019; 5.
- 286.- 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20 (7).
- 287.- 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. *Journal of Infectious Diseases*. 2004; 190 (3).
- 288.- Ramos J T, Francisco L, Daoud Z. Invasive fungal infections in children: similarities and differences with adults. *Revista española de quimioterapia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*. 2016; 29.
- 289.- Roilides E, Pana Z D. Application of diagnostic markers to invasive aspergillosis in children. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1272 (1).
- 290.- Lehnbecher T, Robinson P D, Fisher B T, Castagnola E, Groll A H, Steinbach W J, et al. Galactomannan, β -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. *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press; 2016; 63: 1340-8.
- 291.- Steinbach W J. Blood-based Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised/Oncology Patients. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2015; 34.
- 292.- Duarte R F, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández De Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 59 (12).
- 293.- Ullmann A J, Aguado J M, Arian-Akdagli 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018; 24.
- 294.- Calmettes C, Gabriel F, Blanchard E, Servant V, Bouchet S, Kabore N, et al. Breakthrough invasive aspergillosis and diagnostic accuracy of serum galactomannan enzyme immune assay during acute myeloid leukemia induction chemotherapy with posaconazole prophylaxis. *Oncotarget*. 2018; 9 (42).
- 295.- Eigl S, Prattes J, Reinwald M, Thornton C R, Reischies F, Spiess B, et al. Influence of mould-active antifungal treatment on the performance of the *Aspergillus*-specific bronchoalveolar lavage fluid lateral-flow device test. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46 (4).
- 296.- Reinwald M, Hummel M, Kovalevskaya E, Spiess B, Heinz W J, Vehreschild J J, et al. Therapy with antifungals decreases the diagnostic performance of PCR for diagnosing invasive aspergillosis in bronchoalveolar lavage samples of patients with haematological malignancies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012; 67 (9).
- 297.- Guitard J, Tabone M D, Senghor Y, Cros C, Moissenet D, Markowicz K, et al. Detection of β -D-glucan for the diagnosis of invasive fungal infection in children with hematological malignancy. *Journal of Infection*. 2016; 73 (6).
- 298.- Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3- β -D-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*. 2012; 50 (1).
- 299.- Karageorgopoulos D E, Vouloumanou E K, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: A meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52 (6).
- 300.- Liss B J, Vehreschild J J, Cornely O A, Hallek M, Fätkenheuer G, Wisplinghoff H, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection*. 2012; 40 (6).
- 301.- Nguyen M H, Wissel M C, Shields R K, Salomoni M A, Hao B, Press E G, et al. Performance of candida real-time polymerase

- chain reaction, β -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012; 54 (9).
- 302.- 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. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2017; 6.
- 303.- 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. *Medical Mycology*. 2018; 56.
- 304.- Egger M, Jenks J D, Hoenigl M, Prattes J. Blood aspergillus PCR: The good, the bad, and the ugly. *Journal of Fungi*. 2020; 6.
- 305.- White P L, Wingard J R, Bretagne S, Löffler J, Patterson T F, Slavin M A, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison with Antigen Testing. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61 (8).
- 306.- Springer J, Lackner M, Nachbaur D, Girschikofsky M, Risslegger B, Mutschlechner W, et al. Prospective multicentre PCR-based Aspergillus DNA screening in high-risk patients with and without primary antifungal mould prophylaxis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(1).
- 307.- Celkan T, Kizilocak H, Evim M, Meral Güneş A, 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).
- 308.- Colombo A L, de Almeida Júnior J N, Slavin M A, Chen S C A, Sorrell T C. Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017; 17.
- 309.- Hussien A, Lin C T. CT findings of fungal pneumonia with emphasis on aspergillosis. *Emerg Radiol*. 2018; 25 (6).
- 310.- Payne S J, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn J D. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A15-Year Experience with 41 Patients. In: *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2016.
- 311.- 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. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2011; 137 (10).
- 312.- Tacke D, Koehler P, Cornely O A. Fungal endocarditis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2013; 26.
- 313.- 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).
- 314.- Kara A, Devrim İ, Meşe T, Bayram N, Yilmazer M, Gülfidan G. The frequency of infective endocarditis in Candida bloodstream infections: A retrospective study in a child hospital. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018; 33 (1).
- 315.- Adam M K, Vahedi S, Nichols M M, Fintelmann R E, Keenan J D, Garg S J, et al. Inpatient ophthalmology consultation for fungemia: Prevalence of ocular involvement and necessity of fundoscopic screening. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160 (5).
- 316.- 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).
- 317.- Fung M, Kim J, Marty F M, Schwarzing 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).
- 318.- Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48 (8).
- 319.- 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).
- 320.- Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Current Opinion in Pediatrics*. 2019; 31.
- 321.- Maertens J A, Madero L, Reilly A F, Lehrnbecher T, Groll A H, Jafri H S, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus liposomal amphotericin b for empiric antifungal therapy in pediatric patients with persistent fever and neutropenia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2010; 29 (5).
- 322.- Prentice H G, Hann I M, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol*. 1997; 98 (3).
- 323.- 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).
- 324.- McCarthy M W, Walsh T J. Candidemia in the cancer patient: diagnosis, treatment, and future directions. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2018; 16.
- 325.- Mantadakis E, Pana Z D, Zaoutis T. Candidemia in children: Epidemiology, prevention and management. *Mycoses*. 2018; 61.
- 326.- 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 62.
- 327.- Silva F, Navea D, Saia C, Torres J P, Catalán P, Morales J. Analysis of voriconazole serum concentrations and safety profile in pediatric oncology patients. *Revista chilena de infectología*. 2016; 33 (2).
- 328.- Gastine S, Lehrnbecher T, Müller 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).
- 329.- Herbrecht R, Denning D W, Patterson T F, Bennett J E, Greene R E, Oestmann J W, et al. Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis. *New England Journal of Medicine*. 2002; 347 (6).
- 330.- Maertens J A, Raad I I, Marr K A, Patterson T F, Kontoyiannis D P, Cornely O A, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): A phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2016; 387 (10020).
- 331.- Maertens J A, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, Ramírez Sánchez I C, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2021; 397 (10273).
- 332.- 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).
- 333.- Bays D J, Thompson G R. Fungal Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patients. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019; 33.
- 334.- 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).
- 335.- Cornely O A, Alastruey-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. The Lancet Infectious Diseases. 2019; 19.
- 336.- Nucci F, Nouér S A, Capone D, Anaissie E, Nucci M. Fusariosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36 (5).
- 337.- Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh T J, 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. *The Lancet. Infectious diseases*. 2021; 21.
- 338.- 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014; 20 (S3).
- 339.- Gaftor-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 142.
- 340.- Gaftor-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie T A, van de Wetering M D, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012.
- 341.- Taplit R A, Kennedy E B, Bow E J, Crews J, Gleason C, Langston A A, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36 (30).
- 342.- Classen A Y, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, Maschmeyer G, Sandherr M, Graeff L D, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol*. 2021; 100 (6).
- 343.- Wojenski D J, Barreto J N, Wolf R C, Tosh P K. Cefpodoxime for antimicrobial prophylaxis in neutropenia: A retrospective case series. *Clin Ther*. 2014; 36 (6).
- 344.- 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65 (11).
- 345.- Alexander S, Fisher B T, Gaur A H, Dvorak C C, Luna D V, 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 - Journal of the American Medical Association*. 2018; 320 (10).
- 346.- Lehrnbecher T, Fisher B T, Phillips B, Beauchemin M, Carlesse F, Castagnola E, et al. Clinical practice guideline for systemic antifungal prophylaxis in pediatric patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients. *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38 (27).
- 347.- Seo H M, Kim Y S, Bang C H, Lee J H, Lee J Y, Lee D G, et al. Antiviral prophylaxis for preventing herpes zoster in hematopoietic stem cell transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Antiviral Research*. 2017; 140.
- 348.- Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: A randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2014; 312 (23).
- 349.- Hwang J P, Vierling J M, Zelenetz A D, Lackey S C, Loomba R. Hepatitis B virus management to prevent reactivation after chemotherapy: A review. *Supportive Care in Cancer*. 2012; 20.
- 350.- Cerón I, Gamba P, Vizcaya C, Ferres M, Bidart T, López T, et al. Consenso sobre riesgo de complicaciones infecciosas en pacientes usuarios de medicamentos biológicos seleccionados. Parte I. *Revista chilena de infectología*. 2019; 36 (5).
- 351.- Chen K, Cheng M P, Hammond S P, Einsele H, Marty F M. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv*. 2018; 2 (16).
- 352.- Gagelmann N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2018; 24 (10).
- 353.- Cuerden C, Gower C, Brown K, Heath P T, Andrews N, Amirthalingam G, et al. PEPtalk 3: oral aciclovir is equivalent to varicella zoster immunoglobulin as postexposure prophylaxis against chickenpox in children with cancer - results of a multicentre UK evaluation. *Arch Dis Child*. 2022; 107 (11): 1029-33.
- 354.- Yamaguchi M, Tetsuka N, Okumura T, Haruta K, Suzuki T, Torii Y, et al. Post-exposure prophylaxis to prevent varicella in immunocompromised children. *Infection Prevention in Practice*. 2022; 4 (4).
- 355.- Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly J P, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016; 71.
- 356.- Maertens J A, Girmenia C, Brüggemann R J, Duarte R F, Kibbler C C, 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. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018; 73 (12).
- 357.- Arad-Cohen N, Rowe J M, Shachor-Meyouhas Y. Pharmacological prophylaxis of infection in pediatric acute myeloid leukemia patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020; 21.
- 358.- Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46 (2).
- 359.- Downes K J, Fisher B T, Zane N R. Administration and Dosing of Systemic Antifungal Agents in Pediatric Patients. *Pediatric Drugs*. 2020; 22.
- 360.- Barraza M, Torres J P, Coria P, Miranda R, Palma J, García P, et al. Evaluation dosing intravenous voriconazole three times a day vs twice daily for the treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised children: therapeutic drugs monitoring and safety. *Rev Chilena Infectol*. 2022; 39 (1): 14-9.