

Microorganismos aislados de hemocultivos y su perfil de resistencia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo. Red PINDA, Chile, 2016-2021

Microorganisms isolated from blood cultures and resistance profile in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. Red PINDA, Chile, 2016-2021

Romina Valenzuela^{a,j}, Carolina Riquelme^b, Verónica de la Maza^{a,j}, Ana María Álvarez^{c,i},
Verónica Contardo^{d,i}, Karen Ducasse^{e,i}, Ernesto Payá^{f,i}, Ximena Claverie^{g,i},
Marcela Venegas^{h,i}, María Elena Santolaya^{a,i}

^aDepartamento de Pediatría, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bPrograma de formación en Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^cDepartamento de Pediatría, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

^dDepartamento de Pediatría, Hospital Dr. Roberto del Río, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^eDepartamento de Pediatría, Hospital Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

^fDepartamento de Pediatría, Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

^gDepartamento de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^hDepartamento de Pediatría, Hospital San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

ⁱComité Infectología Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas (PINDA).

^jEnfermera.

Recibido: 23 de octubre de 2023; Aceptado: 18 de enero de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La epidemiología de las bacterias aisladas desde hemocultivos en niños con cáncer y su perfil de resistencia es cambiante en el tiempo. Es esencial realizar una vigilancia epidemiológica de manera sistemática, favoreciendo el uso racional de antimicrobianos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Estudio prospectivo, multicéntrico, que determina la frecuencia de microorganismos aislados desde hemocultivos y su perfil de resistencia antimicrobiana en niños con neutropenia febril. Las especies más prevalentes son *Streptococcus* grupo *viridans* (SGV) y *Escherichia coli*, destacando el aumento de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en enterobacteriales, la disminución de R a amikacina en *Pseudomonas* spp. y a penicilina en SGV.

Resumen

Las bacteriemias son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer y episodios de neutropenia febril de alto riesgo (NFAR). **Objetivo:** Determinar la frecuencia de microorganismos aislados de hemocultivos (HC) y su perfil de resistencia (R) antimicrobiana en niños con NFAR, comparado con iguales datos de estudios previos del mismo grupo. **Material y Método:** Estudio prospectivo, multicéntrico, de vigilancia epidemiológica de microorganismos aislados de HC en pacientes menores de 18 años, en siete hospitales de la red PINDA, 2016-2021. **Resultados:** Se analizaron 284 episodios de NFAR con HC positivos de 1091 episodios enrolados (26%). Mediana de edad 7,2 años [3,0-12,3]. Los aislados principales fueron bacilos gramnegativos (BGN) 49,2%, cocáceas grampositivas (CGP) 43,8% y hongos 3,6%, con mayor frecuencia de *Streptococcus* grupo viridans (SGV) (25,8%), *Escherichia coli* (19,8%), *Pseudomonas* spp. (11,2%), *Klebsiella* spp. (10,9%) y *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) (10,9%). Hubo aumento de R a cefalosporinas de tercera generación en enterobacterales ($p = 0,011$) y de R a oxacilina en SCN ($p = 0,00$), así como disminución de R a amikacina en BGN no fermentadores ($p = 0,02$) y de R a penicilina en SGV ($p = 0,04$). **Conclusión:** SGV es el principal agente aislado en HC de pacientes pediátricos con cáncer y episodios de NF, seguido de *E. coli*, *Pseudomonas* spp. y *Klebsiella* spp. Contar con vigilancia epidemiológica de microorganismos aislados de HC y su perfil de R antimicrobiana es esencial para favorecer el uso racional de antimicrobianos.

Palabras clave:

Neutropenia Febril;
Resistencia
Antimicrobiana;
Bacteriemia;
Infección de Torrente
Sanguíneo

Abstract

Bacteremia is a major cause of morbidity and mortality in patients with cancer and episodes of high-risk febrile neutropenia (HRFN). **Objective:** To identify the frequency of microorganisms isolated from blood cultures (BC) and their antimicrobial resistance (R) profile in children with HRFN, compared with the same data from previous studies of the same group. **Material and Method:** Prospective, multicenter, epidemiological surveillance study of microorganisms isolated from BC in patients under 18 years of age, from 7 PINDA network hospitals, between 2016 and 2021. **Results:** 284 episodes of HRFN with positive BC were analyzed out of 1091 enrolled episodes (26%). Median age 7.2 years [3.0-12.3]. The main isolates were gram-negative bacilli (GNB) 49.2%, gram-positive cocci (GPC) 43.8%, and fungi 3.6%. The most frequently isolated microorganisms were viridans group *Streptococci* (VGS) (25.8%), *Escherichia coli* (19.8%), *Pseudomonas* spp. (11.2%), *Klebsiella* spp. (10.9%), and coagulase negative *Staphylococci* (CoNS) (10.9%). There was an increase in R to third-generation cephalosporins ($p = 0.011$) in GNB and to oxacillin in CoNS ($p = 0.00$), as well as a decrease in R to amikacin in non-fermenting GNB ($p = 0.02$) and to penicillin in VGS ($p = 0.04$). **Conclusion:** VGS is the main agent isolated in BC from pediatric patients with cancer and episodes of HRFN, followed by *E. coli*, *Pseudomonas* spp., and *Klebsiella* spp. Having epidemiological surveillance of microorganisms isolated from BC and their antimicrobial R profile is essential to favor the rational use of antimicrobials.

Keywords:

Febrile Neutropenia;
Antimicrobial
Resistance;
Bacteremia;
Bloodstream Infections

Introducción

La neutropenia febril (NF), definida como la presencia de un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 500 \text{ células/mm}^3$ asociado a fiebre^{1,2}, es una complicación frecuente asociada a alta morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos con cáncer. Dependiendo de ciertos factores predictores, se clasifica en NF de alto o bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana invasora (IBI)², lo que determina diferencias en su manejo, evolución y pronóstico.

Dentro de las principales infecciones que presentan estos pacientes destacan las bacteriemias³, que representan casi la mitad de las infecciones documentadas⁴.

Los principales sitios de origen de las bacteriemias en niños con cáncer son el tracto digestivo debido a mucositis secundaria a quimioterapia y el daño de piel y tejidos blandos por uso de dispositivos de acceso vascular⁵.

La elección de la terapia antimicrobiana y su administración temprana son cruciales en el pronóstico de los episodios de NF en niños con cáncer^{6,7}. La evolución en la epidemiología de las bacterias aisladas de hemocultivos (HC) ha ido cambiando en el tiempo por lo que es esencial realizar una vigilancia epidemiológica de manera sistemática. Así, en la década de 1970 predominaba *Staphylococcus coagulasa negativa* (SCN) como causante de morbilidad, con menor frecuen-

cia de microorganismos gramnegativos³. En los años 90 las bacteriemias por bacilos gramnegativos (BGN) se hicieron predominantes, alcanzando el 60-70% de los casos, destacando *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*⁷. En la última década se ha observado nuevamente un incremento de cocáceas grampositivas (CGP), cobrando especial relevancia *Streptococcus* del grupo viridans (SGV)⁸, con menor representación de *Staphylococcus aureus* tanto a nivel global como local, alcanzando el 8,7% de los aislados en hospitales chilenos en la década de 2010^{3,7}.

Otro punto a destacar es la importancia de la vigilancia de resistencia (R) a antimicrobianos a través del tiempo, con presencia de BGN productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), enterococos resistentes a vancomicina, SCN resistentes a meticilina⁵, sumado a SGV resistentes a penicilina y cefalosporinas de tercera generación. El fenómeno de R antimicrobiana es un problema creciente en nuestro país y en el mundo. La relación entre el uso de antimicrobianos en los hospitales y en la comunidad y la aparición de R bacteriana es ampliamente reconocida. Las infecciones por bacterias multiresistentes disminuyen las opciones terapéuticas y se asocian a una mayor estadía hospitalaria, mortalidad y costos^{3,9}.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia de los microorganismos aislados de HC y su perfil de R antimicrobiana en niños con cáncer y episodios de NF de alto riesgo (NFAR) en el período 2016-2021, comparado con iguales datos de estudios previos.

Material y Método

Diseño

Estudio descriptivo, prospectivo, multicéntrico, de vigilancia epidemiológica. Se utilizaron las bases de datos de los proyectos FONDECYT regular n°1161662 (2016-2019) FONDEF ID18I10293 (2020) y FONDECYT regular n°1200964 (2021). Los proyectos originales fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación en seres humanos de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile, códigos 217-2015, 036-2018 y 016-2020 respectivamente, además de contar con las correspondientes aprobaciones de cada institución participante y la firma de consentimiento/asentimiento informado para la participación de los niños, cuando estos eran mayores de 10 años. Se incluyó en el estudio a los pacientes con diagnóstico de cáncer que fueron atendidos en siete hospitales de la red del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) por episodios de NFAR⁽¹⁰⁾. Los hospitales participantes fueron Exequiel González Cortés, Sótero del Río, Roberto del Río, San Juan de Dios, San Borja Arriarán y Dr. Luis Calvo Mackenna pertenecientes a

la Región Metropolitana a lo que se sumó el Hospital Gustavo Frick de Viña del Mar desde el año 2020.

Se seleccionaron para este estudio todos los niños con episodios de NFAR y con HC positivos. En ellos se describieron las características epidemiológicas (edad, sexo y diagnóstico de base), se describió la frecuencia de microorganismos aislados y su perfil de R y se compararon los resultados con los hallazgos de tres estudios previos, realizados por el mismo Comité de Infectología del PINDA, en los períodos 1994-1998, 2004-2009 y 2012-2015^{7,11,12}. Se excluyeron los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos.

Definiciones

Neutropenia febril: presencia de recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 cels/mm³ sumado a una medición de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora; b) Neutropenia febril de alto riesgo: episodio de NF que cumple al menos uno de los siguientes criterios: diagnóstico de leucemia no linfoblástica, leucemia en recaída, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma en etapa IV, presencia de hipotensión arterial, proteína C reactiva ≥ 90 mg/L, o los siguientes dos criterios: recuento de plaquetas ≤ 50.000 mm³ más quimioterapia recibida en un período ≤ 7 días en relación al inicio del episodio de NF.

Estudio microbiológico

A todos los pacientes al ingreso se les realizaron HC automatizados (BacT/ALERT®, bioMérieux, Inc, Durham, NC, USA) de muestras obtenidas desde sangre periférica y de catéter venoso central. Cada episodio de NF fue considerado un evento. Para cada evento, se reportaron los aislamientos microbiológicos diferentes, cuando fueron microorganismos con rol patógeno definido. Se excluyó del registro y análisis el aislamiento de SCN en un solo HC periférico, por considerarse una probable contaminación¹³. El estudio de R antimicrobiana fue realizado por el método de VITEK®2 (bioMérieux) y método de difusión en agar (Kirby Bauer), con puntos de corte establecidos por Clinical Laboratory Standard institute (CLSI) M100 actualizados anualmente.

Los antimicrobianos incluidos en el estudio de BGN fueron aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona para enterobacteriales y ceftazidima para BGN no fermentadores), fluoroquinolonas (ciprofloxacina), piperacilina-tazobactam y carbapenémicos (imipenem), mientras que en CGP el análisis incluyó oxacilina en SCN y *Staphylococcus aureus*, vancomicina en *Enterococcus* spp. y penicilina en SGV. La resistencia a piperacilina/ tazobactam para enterobacteriales y BGN no fermentadores, así como la R a cefotaxima/

ceftriaxona para SGV, se informan para el periodo actual (2016-2021) sin análisis comparativo con los periodos anteriores en que no se cuenta con los datos de forma sistemática.

Análisis estadístico

Se unificaron las bases de datos y se realizó un análisis descriptivo, usando frecuencia absoluta y porcentual para variables categóricas y mediana más rango intercuartílico [RIC] para variables continuas, evaluada su normalidad con test de Shapiro-Wilk. Para la comparación de frecuencias se usó test de Fisher y se reportó el IC95% a través del test Binominal Exact. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el software estadístico StataSE versión 14.0.

Resultados

Población estudiada

Se analizó un total de 1091 episodios de NFAR en pacientes menores de 18 años en tratamiento por cáncer en los siete centros incluidos en el estudio entre los años 2016 y 2021. De estos, 301 tuvieron HC positivos (27,6%), se excluyeron 17 episodios (5,6%) por considerarse probable contaminación analizándose finalmente el resultado de 284 episodios de NFAR con HC positivos (26,0%) (figura 1). La mediana de edad de los pacientes fue de 7,2 años [3,0-12,3], el sexo masculino predominó con 53,5% de los casos. Las principales

patologías de base fueron leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 33%, leucemia mieloblástica aguda (LMA) en 28,5% y recaída de LLA en 15% de los casos.

Microbiología

Se encontraron 252 (87,5%) episodios con solo un microorganismo aislado en HCs y 36 (12,5%) episodios con dos o más aislamientos, con un total de 329 microorganismos, conformados por 162 BGN (49,2%), 144 CGP (43,8%) y 12 especies de hongos (3,6%) (tabla 1). Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron SGV (25,8%), *Escherichia coli* (19,8%), *Pseudomonas* spp. (11,2%), *Klebsiella* spp. (10,9%) y SCN (10,9%) (tabla 2).

En la figura 2 se observa la frecuencia relativa de los grupos de microorganismos aislados en el estudio, comparado con los periodos 1994-1998, 2004-2009 y 2012-2015. Destaca un aumento significativo de la frecuencia de enterobacteriales, desde 20,7% y 29,8% en las décadas de los 90 y 2000 a 43,2% y 35,3% en el período 2012-2015 y 2016-2021, respectivamente ($p = 0,00$); una fluctuación en la frecuencia de BGN no fermentadores, con aumento en el período de estudio en comparación al período 1994-1998 ($p = 0,00$); una disminución significativa de *S. aureus* y SCN, de 16,7% a 3,3% ($p = 0,00$) y de 43,8% a 10,9% ($p = 0,00$) respectivamente, sumado a un aumento significativo de SGV, con frecuencias que variaron en los cuatro periodos analizados de 4,4%, 16,6%, 13,6% y 25,8% ($p = 0,00$).

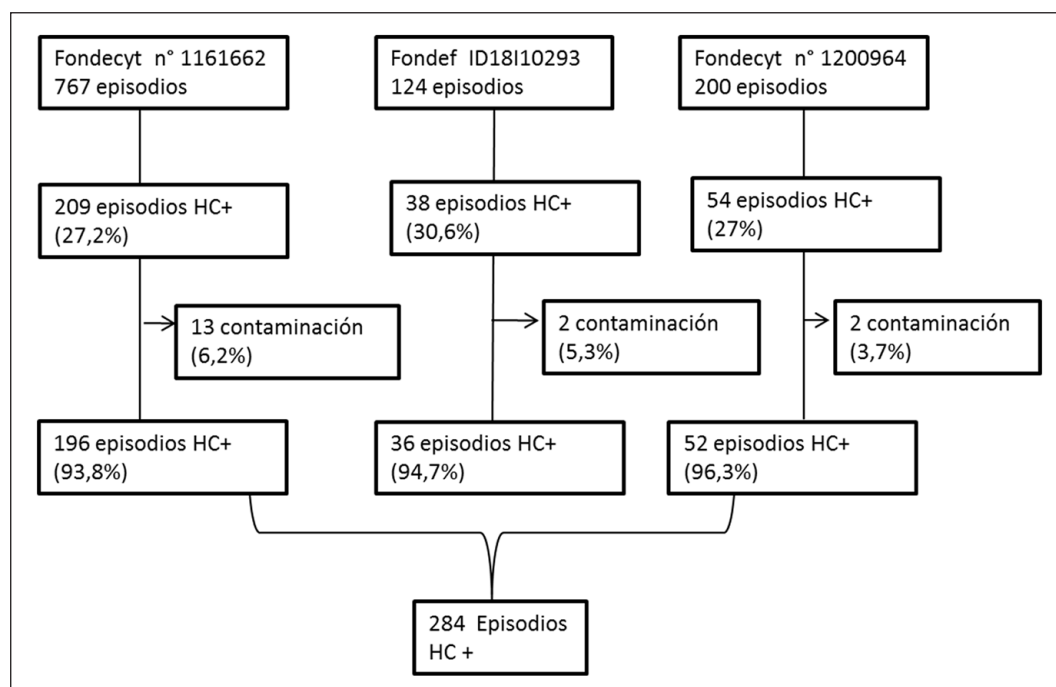


Figura 1. Diagrama de flujo de episodios de neutropenia febril de alto riesgo incluidos en el estudio en siete hospitales de la red PINDA, Chile, 2016-2021

Resistencia antimicrobiana

De los 329 microorganismos aislados, se obtuvo informe de R antimicrobiana en 97,4% para enterobacteriales, 100% para BGN no fermentadores y *Enterococcus* spp, 97,2% para SCN, 91% para *S. aureus* y 96,5% para

Tabla 1. Clasificación de microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en siete hospitales de la red PINDA, Chile, 2016-2021

Clasificación microorganismos	n	%
Bacilos gramnegativos	162	49,2
Cocáceas grampositivas	144	43,8
Hongos*	12	3,7
Bacilos grampositivos	5	1,5
Cocáceas gramnegativas	4	1,2
Cocobacilos gramnegativos	2	0,6
Total	329	

*Hongos corresponde a: *C. parapsilosis* (n = 4), *C. tropicalis* (n = 4), *C. dubliniensis* (n = 1), *C. krusei* (n = 1), *C. lusitanae* (n = 1) y *Rhodotorula mucilaginosa* (n = 1).

Tabla 2. Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en siete hospitales de la red PINDA, Chile, 2016-2021

Microorganismo aislado	n	%
<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	3,4
<i>Enterobacter</i> spp.	11	3,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	3,4
<i>Enterococcus</i> spp.	7	2,1
Otros**	16	4,8

**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: un aislado cada uno: *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*.

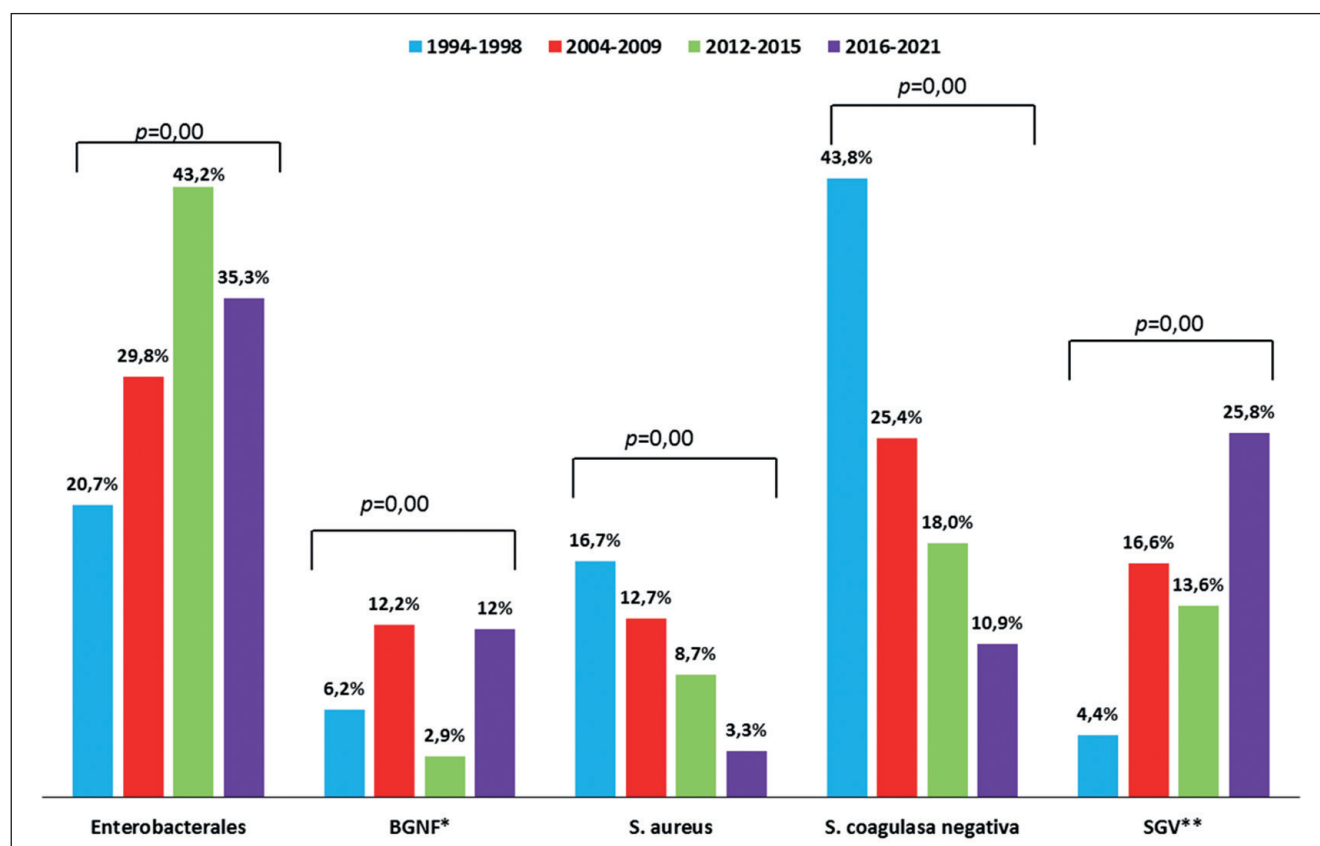


Figura 2. Comparación de frecuencia relativa de microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo, red PINDA, períodos 1994-1998, 2004-2009, 2012-2015 y 2016-2021. *BGNF: Bacilos gramnegativos no fermentadores, **SGV: *Streptococcus* grupo viridans.

Tabla 3. Comparación de la evolución de resistencia a antimicrobianos de microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo, red PINDA, periodos 1994-1998, 2004-2009, 2012-2015 y 2016-2021

Microorganismo/ Antimicrobiano	1994-1998 n = 707 % [IC95%]	2004-2009 n = 181 % [IC95%]	2012-2015 n = 206 % [IC95%]	2016-2021 n = 329 % [IC95%]	p
<i>Enterobacterales</i>					
Gentamicina	19 [12,8-25]	19 [7-30,2]	28 [17,6-37,6]	20,9 [13,7-29,7]	0,40
Amikacina	18 [11,9-33,7]	16 [5-26,2]	11 [4,8-18]	8,2 [3,8-14,9]	0,11
Cefotaxima/Ceftriaxona	24,3 [19,5-29,6]	34,3 [25,3-44]	25,3 [19,1-32,3]	39,8 [30,5-49,6]	0,01
Imipenem	2,4 [0-7,2]	2,7 [0-7,9]	0	1,4 [0,03-7,4]	0,25
Piperacilina-tazobactam				18,2 [9-30,9]	
<i>BGNF*</i>					
Gentamicina	24 [9,3-37,8]	27 [4,3-49,1]	33 [13-66,6]	8,3 [1,8-22,5]	0,11
Amikacina	9,3 [0,6-18]	25 [3,8-46,2]	33 [13-66,6]	2,7 [0,06-14,1]	0,02
Ceftazidima	19 [5,5-33,3]	31 [8,5-54]	17 [8,6-50,8]	10,8 [3-25,4]	0,24
Ciprofloxacino	11 [0-24,3]	19 [0-37,9]	20 [3,6-62,4]	10,3 [2,9-24,2]	0,69
Imipenem	6,7 [0-19,3]	14 [0-32,6]	0	11,4 [3,2-26,7]	0,80
Piperacilina-tazobactam				15,8 [3,4-39,6]	
<i>S. aureus</i>					
Oxacilina	31 [23-39,7]	14 [0-28]	22 [3-41,4]	10 [0,3-44,5]	0,20
<i>SCN**</i>					
Oxacilina	55 [46,7-62,6]	77 [64,1-89,4]	86 [75,4-97,4]	82,4 [65,4-93,2]	0,00
<i>Enterococcus spp</i>					
Vancomicina			67 [29,6-90,7]	50 [11,8-88,1]	1,00
<i>SGV***</i>					
Penicilina	50 [18,8-81,2]	75 [40-93,7]	71 [52,7-88,9]	48,7 [37-60,4]	0,04
Cefotaxima/Ceftriaxona				19,2 [10,9-30]	

*BGNF Bacilos gramnegativos no fermentadores; **SCN: *Staphylococcus coagulasa negativa*; ***SGV: *Streptococcus grupo viridans*. Se utilizó Test de Fisher. Se consideró significativo $p < 0,05$.

SGV.

La tabla 3 muestra la R antimicrobiana en el periodo de estudio y su comparación con los distintos periodos analizados. Los enterobacterales muestran 8,2% de resistencia a amikacina, 39,8% a cefotaxima/ceftriaxona, 1,4% a imipenem y 18,2% a piperacilina-tazobactam, con un aumento en el tiempo de la R a cefotaxima/ceftriaxona ($p = 0,01$), manteniendo una baja y estable R a amikacina y a carbapenémicos. La R a piperacilina-tazobactam no está analizada en periodos anteriores y por lo tanto su tendencia no es comparable. Los BGN no fermentadores presentan 2,7% de R a amikacina, 10,8% a ceftazidima, 10,3% a ciprofloxacino, 1,4% a imipenem y 15,8% a piperacilina-tazobactam, sin aumento de R en el tiempo a ningún tipo de antimicrobianos y con una disminución significativa de la R a amikacina ($p = 0,02$). *S. aureus* muestra un 10% de R a oxacilina, que se mantiene estable en el tiempo, mientras que SCN tiene 82,4% de R a oxacilina, con un aumento significativo desde la dé-

cada de los 90 ($p = 0,00$), con estabilidad desde el 2012 a la fecha. En ninguno de los dos microorganismos se describe R a vancomicina. Por otra parte, *Enterococcus spp.* muestra 50% de R a vancomicina, estable desde la evaluación de 2012-2015 y SGV presenta 48,7% de R a penicilina, con una disminución significativa desde la década del 2000 al periodo 2016-2021 ($p = 0,04$) y un 19,2% de R a cefalosporinas de tercera generación, sin datos de estudios previos para comparar.

Discusión

En este estudio se analizaron los microorganismos aislados desde HC en niños con cáncer y NFAR, reportándose su frecuencia y R antimicrobiana. Se observó un 49,2% de BGN, 43,8% de CGP y 3,6% de hongos, lo que se mantiene estable en el ámbito nacional según lo reportado por nuestro grupo para el periodo 2012-2015 con un 46,6% de BGN, 45,1% de CGP y 6% de

hongos⁷ y difiere de lo reportado en artículos internacionales donde los principales patógenos son grampositivos, seguido de gramnegativos, manteniéndose los hongos en tercer lugar^{9,15-18}. Un estudio de la división pediátrica del Hospital Universitario de Berna, Suiza, muestra como principales patógenos a SCN (64,3%) y SGV (42,2%), seguido en tercer lugar por *Escherichia coli* (33,2%)¹⁶. El predominio de CGP en experiencias internacionales podría explicarse por el creciente uso de profilaxis con levofloxacina para BGN a nivel global¹⁹, pese a que una revisión sistemática publicada en 2019, en base a 114 estudios randomizados, hace solo una recomendación débil de uso de profilaxis antimicrobiana, centrada en pacientes bajo quimioterapia intensiva por LMA y recaída de LLA y establece una recomendación fuerte en contra del uso rutinario de profilaxis en pacientes donde no se esperan periodos de neutropenia profunda y prolongada posterior a los ciclos de quimioterapia²⁰, lo que se suma a la recomendación fuerte, con moderada calidad de evidencia, publicada en el consenso de manejo de NF en niños con cáncer de la Sociedad Latinoamericana de Infectología pediátrica, en que no se recomienda la profilaxis antimicrobiana, salvo en situaciones excepcionales, dado que no hay evidencia de disminución de la mortalidad y sí un incremento en la R bacteriana²¹.

Entre nuestros hallazgos, destaca la baja R de enterobacterales y de BGN no fermentadores a amikacina, antimicrobiano que sigue mostrando una alta utilidad en el manejo de bacteriemias en pacientes pediátricos con cáncer y episodios de NF⁽²¹⁾. Respecto a la R frente a piperacilina-tazobactam, en nuestro estudio se reportó un 18,2% en enterobacterales, superior al 3% observado en un hospital pediátrico en Dinamarca durante los años 2004-2013¹⁸. El no contar con datos previos de R a piperacilina-tazobactam no nos permite conocer una tendencia de R en esta población y por otro lado nos da un valor basal para futuras evaluaciones, considerando que el uso de este antimicrobiano permite limitar la indicación de carbapenémicos y preservar su uso para el manejo de infecciones por bacterias multi resistentes a futuro²¹.

En nuestra experiencia, se observó un aumento significativo de la frecuencia de SGV, posicionándose como el principal agente en el período 2016-2021. Este microorganismo es considerado un patógeno emergente de relevancia clínica en pacientes pediátricos con cáncer²² y es la causa de bacteriemia en el 25-30% de los casos en la última década^{23,24}.

S.B.Han et al. reportaron R a penicilina de SGV de hasta 70% en pacientes pediátricos de un hospital en Seúl entre los años 2009-2012²⁵, superior al 48,7% informado en este estudio y en Canadá y similar a lo reportado por nuestro grupo en el periodo 2012-2015 (57% [40-73])^{8,23}. La disminución progresiva de la R a

penicilina en SGV en nuestro medio podría deberse a que en la década del 2000 el protocolo de manejo de quimioterapia de inducción en pacientes con LMA incluía el uso de amoxicilina, práctica que ha sido abandonada en los últimos cinco años²⁶. Finalmente, para *S. aureus*, se observaron cifras menores de R a oxacilina en relación a lo reportado en el boletín de R antimicrobiana del instituto de Salud Pública de Chile en la serie 2012-2020 que es > a 35%²⁶. Nuestro resultado debe ser analizado con cautela, considerando que se basa solo en 11 cepas de *S.aureus* y que el CLSI recomienda no presentar resultados de R cuando el número de microorganismos es menos a 30.

La limitación de este estudio es contar con información de solo un hospital de regiones, lo que podría representar un sesgo en la inferencia de los datos a nivel nacional. La fortaleza es la obtención de datos microbiológicos de forma prospectiva y sistemática, de manera multicéntrica, lo que nos permite tener una vigilancia activa en el tiempo.

Podemos concluir que el contar con una vigilancia epidemiológica sistemática de microorganismos aislados desde HC y de su perfil de R antimicrobiana en niños con cáncer y NF podría favorecer el uso racional de antimicrobianos y limitar la propagación de cepas resistentes, lo que va de la mano con el Plan Nacional contra la R a los antimicrobianos, Chile 2021-2025²⁶, que busca fortalecer los sistemas de vigilancia de resistencia, mejorar el acceso a la información y fomentar la investigación relacionada.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia del presente trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

FONDECYT regular n°1161662, FONDECYT regular n°1200964, FONDEF ID18I10293.

Referencias

1. MINSAL De Chile. Guía Práctica Clínica Linfoma y tumores sólidos en menores de 15 años. Chile. 2015;42. Available from: http://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/03/GPC-Linfoma-y-tumor-sólido-en-menores-de-15-años.pdf
2. Lehnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2082-94.
3. Raad C, Behdenna A, Fuhrmann C, et al. Trends in bacterial bloodstream infections and resistance in immuno-compromised patients with febrile neutropenia: a retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2921-30.
4. Suci S, Bosch JVDW, Vilmer E, et al. Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukemia and relative value of chemotherapy vs allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission : the EORTC. *Children Leukemia Group report*. 2005;2072-81.
5. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):204-9.
6. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, et al. Pediatric febrile neutropenia: Change in etiology of bacteremia, empiric choice of therapy and clinical outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(6):E445-51.
7. Maldonado ME, Acuña M, Álvarez AM, et al. Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en cinco hospitales de Santiago, Chile, período 2012-2015. *Rev. Chil. Infectol*. 2018;140-6.
8. Cortés D, Maldonado ME, Rivacoba MC, et al. Caracterización clínica y microbiológica de episodios de bacteriemia por Streptococcus grupo viridans en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo. *Rev. chil. infectol*. 2020;37(4):383-8.
9. Van Weelderden RE, Klein K, Goemans BF, et al. Effect of Antibacterial Prophylaxis on Febrile Neutropenic Episodes and Bacterial Bloodstream Infections in Dutch Pediatric Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Two-Center Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(13). DOI 10.3390/cancers14133172
10. Cerda LJ, Romero SMI, Angélica MA. Mortalidad por cáncer infantil en Chile. Modelo de transición epidemiológica en la infancia. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(5):481-7.
11. Payá GE, Álvarez PAM, Avilés LC, 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;129(11). Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001001100009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872001001100009>.
12. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(2):156-62.
13. Hall KK, Lyman JA. Updated review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(4):788-802.
14. Rodríguez AM, Santamaría Pérez C. Hemocultivos. *Nueva Enferm*. 1980;(9):19-21.
15. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu DD, et al. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients-A Systematic Review. *Diagnostics*. 2022;12(8):1-12.
16. Stergiotis M, Ammann RA, Droz S, et al. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia-Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective single-center cohort study. *PLoS One* [Internet]. 2021;16:1-14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0246654>.
17. Kowalska-Krochmal B, Chaber R, Jermakow K, et al. Frequency of isolation and drug susceptibility of bacterial strains isolated from child oncohematological patients 2011-2014: A single center study. *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(9):1201-9.
18. Maarbjerg SF, Kiefer LV, Albertsen BK, et al. Bloodstream Infections in Children with Cancer: Pathogen Distribution and Antimicrobial Susceptibility Patterns over a 10-Year Period. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(1):E160-7.
19. Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on Bacteremia in children with acute Leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;320(10):995-1004.
20. Lehnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Guideline for antibacterial prophylaxis administration in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020;71(1):226-36.
21. Santolaya M. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. *Rev Chil Infect*. 2021;38(6):857-909.
22. Melchionda F, Oncology P, Spreafico F, et al. LETTER TO THE EDITOR A Novel WT1 Mutation in Familial Wilms Tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;(February):1388-9.
23. Bruckner L, Gigliotti F. Viridans Group Streptococcal Infections Among Children With Cancer and the Importance of Emerging Antibiotic Resistance. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006;17(3):153-60.
24. Ruhayel SD, Foley DA, Hamilton K, et al. Viridans Group Streptococci in Pediatric Leukemia and Stem Cell Transplant: Review of a Risk-stratified Guideline for Empiric Vancomycin in Febrile Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(9):832-4.
25. Han SB, Bae EY, Lee JW, et al. Clinical characteristics and antibiotic susceptibility of viridans streptococcal bacteremia in children with febrile neutropenia. *Infection*. 2013;41(5):917-24.
26. Shelburne SA, Lasky RE, Sahasrabhojane P, et al. Development and validation of a clinical model to predict the presence of β -lactam resistance in viridans group streptococci causing bacteremia in neutropenic cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):223-30.