



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Prevalencia y características clínicas de la infección respiratoria en
pacientes con cáncer y neutropenia febril. Estudio piloto.**

Cristian Guillermo Vallejo Rosero

Universidad Nacional de Colombia Facultad de
medicina, Departamento de pediatría

Bogotá, Colombia

2023

Prevalencia y características clínicas de la infección respiratoria en pacientes con cáncer y neutropenia febril. Estudio piloto.

Investigador principal:

Cristian Guillermo Vallejo Rosero

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Oncohematología pediátrica

Director:

Dr. German Camacho Moreno

Profesor asociado, Facultad de medicina, Departamento de pediatría
Universidad Nacional de Colombia.

Codirectores temáticos:

Dra. Adriana Linares Ballesteros

Oncohematóloga pediatra

Fundación Hospital la Misericordia

Dr. Carlos Alberto Pargo González

Profesor asistente. Facultad de medicina, Departamento de pediatría.

Fundación Hospital la Misericordia

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional.

«Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Cristian Guillermo Vallejo Rosero

A mi familia, y mis pacientes que me motivan día a día y me enseñan en significado que tiene la vida

Agradecimientos

A la Fundación Hospital de la Misericordia: HOMI y la gerencia científica por el acompañamiento y apoyo para desarrollar este proyecto, así como a sus pediatras por su disposición a la hora de ceñirse a los lineamientos del protocolo y línea de estudio.

A los doctores: Adriana Linares, Carlos Pardo e Isabel Cristina Sarmiento, docentes del departamento por su disposición constante y por sus valiosos aportes en la construcción de este trabajo.

Resumen.

Título: Prevalencia y características clínicas de la infección respiratoria en pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril.

Introducción: La neutropenia febril (NF) es la complicación mas frecuente y grave relacionada al tratamiento en niños con cáncer, la introducción de pruebas diagnósticas moleculares para la identificación de infección viral respiratoria orienta al abordaje temprano de estos pacientes, guiando la evaluación, los estudios de extensión y la duración de los antibióticos. El objetivo de este trabajo es caracterizar la infección viral respiratoria en pacientes con neutropenia febril.

Materiales y métodos: Estudio analítico de corte cohorte prospectivo en pacientes entre 0-18 años con diagnóstico de neutropenia febril. Se realizó estudio molecular con PCR múltiple respiratorio en pacientes con neutropenia febril. Se determinaron características clínicas y paraclínicas de cada paciente. Con posterior análisis de correlación mediante la prueba de Chi cuadrado o exacta de Fischer. Se evaluaron las variables de tiempo de estancia, conteo de neutrófilos y resultado del panel viral mediante la prueba de Wilcoxon para dos muestras. Se realizó modelo de regresión lineal para la variable de tiempo de estancia hospitalaria.

Resultados: 61 eventos de NF fueron incluidos. La leucemia linfoblástica aguda fue el diagnóstico mas frecuente (55,7%) seguido de tumores óseos. La mayoría de lo eventos se clasificaron como neutropenia febril de alto riesgo (86,8%). El panel viral fue positivo para cualquier agente en el 73,77% de los casos, siendo el adenovirus el mas frecuente con el 46,6%. Se presentaron 8 casos SARS CoV2 (17,7%), coinfección viral en el 15,5% y coinfección bacteriana en el 8,88%. El 19,6% requirió manejo en unidad de cuidado intensivo y la letalidad de la cohorte fue del 4,9%. No se encontró asociación significativa entre la positividad del PCR múltiple respiratoria y las variables de desenlace.

Conclusiones: La utilización sistemática de PCR múltiple permite identificar la causa etiológica en un gran porcentaje de pacientes que cursan con NF, los agentes virales juegan un papel predominante y el aislamiento específico entre un germen y otro depende de las condiciones epidemiológicas locales. Estos resultados pudieran orientar el uso racional de antibióticos, disminuyendo los días de cubrimiento, los estudios de extensión. y la estancia hospitalaria, Es necesario que estos hallazgos se ratifiquen en un tiempo mayor de observación para tener mas datos de las variables evaluadas en el estudio.

Palabras clave: Neutropenia febril, infección viral, Pruebas moleculares

Abstract

Title: Prevalence and clinical characteristics of respiratory infection in pediatric patients with cancer and febrile neutropenia

Introduction: The Febrile neutropenia (NF) is a frequent and serious complication related to treatment in pediatric oncology patients. The use of molecular tests for the identification of respiratory viral infection guides the early approach of these patients, allowing to guide studies and the duration of broad antibiotics. spectrum.

Materials and methods: analytical study of a prospective cohort in patients between 0-18 years old with a diagnosis of febrile neutropenia. A molecular study was performed with PCR: Respiratory film array in patients with FN. Clinical and paraclinical characteristics of each patient were determined. A correlation analysis was performed using the chi-square test between the clinical variables and the positivity of the molecular test, and its correlation with overall survival, days of hospital stay and admission to the intensive care unit was evaluated using the log rank test.

Results: 61 patients were included. Acute lymphoblastic leukemia was the most frequent diagnosis (55.7%) followed by bone tumors; most events were classified with NFAR representing 86.8% of cases. The viral panel was positive for any agent in 73,77% of cases, with adenovirus being the most frequent with 46,6 %. There were 8 SARS CoV2 cases (17,7%), viral co-infection in 15,5 % and bacterial infection in 8,8%. 19,6% required intensive care unit management and the total mortality of the cohort was 4.9%. No significant association was found between the positivity of the respiratory film array and the outcome variables.

Conclusions: The systematic use of multiple PCR allows the etiological cause to be identified in a large percentage of patients with NF, viral agents play a predominant role and the specific isolation between one germ and another depends on local epidemiological conditions. These results could guide the rational use of antibiotics, reducing the days of coverage, extension studies. and hospital stay. It is necessary that these findings are ratified in a longer observation time to have more data of the variables evaluated in the study.

Keywords: Febrile neutropenia, viral infection, Molecular tests.

Contenido

| | Página |
|--|---------------|
| Resumen | 6 |
| Lista de tablas | 9 |
| Introducción | 10 |
| Objetivo general..... | 12 |
| Objetivos específicos | 12 |
| Metodología | 12 |
| Resultados | 15 |
| Discusión | 20 |
| Conclusiones | 23 |
| Financiación | 24 |
| Aspectos éticos y clasificación de riesgos. | 24 |
| Bibliografía | 25 |

Lista de tablas

| | Página |
|---|---------------|
| Tabla 1: Características demográficas y clínicas de la cohorte... .. | 15 |
| Tabla 2: Variables demográficas y clínicas según el resultado del panel viral | 16 |
| Tabla 3: Variables de tiempo y conteo de neutrófilos según el resultado del panel viral ... | 17 |
| Tabla 4: Variables de tiempo según resultado y panel viral pacientes urgencias | 19 |
| Tabla 5: Relación entre las variables de desenlace y reporte del PCR múltiple y COVID 19..... | 19 |

1. Introducción.

La neutropenia febril (NF) constituye una de las principales complicaciones agudas derivada del tratamiento intensivo con quimioterapia que conlleva altas tasas de morbilidad y mortalidad, y por ende requiere de una atención oportuna y adecuada incluyendo la toma de cultivos y el inicio temprano de antibióticos de amplio espectro; las manifestaciones clínicas de la infección en estos pacientes son muy variables, siendo la fiebre el único hallazgo hasta en un 50%. (1). Se considera neutropenia un recuento absoluto de < 500 céls/mm³ o < 1.000 céls/mm³ cuando se predice un descenso en las próximas 24 o 48 horas a < 500 céls/mm³, un conteo de neutrófilos < 100 céls/mm³ se define como neutropenia profunda; La fiebre es un registro único axilar de $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^{\circ}\text{C}$ con una separación entre ambas mediciones de al menos una hora (2).

Los sitios primarios de infección incluyen el tracto gastro intestinal y en niños las infecciones del tracto respiratorio superior son las que con mayor frecuencia se documentan. Dentro de los agentes infecciosos, las bacterias tanto gram positivas en países desarrollados, como los gram negativos en países en vías de desarrollo se consideran los principales agentes, sin embargo, cada vez más se ha evidenciado el rol que tiene las infecciones virales en este contexto que pueden ser hasta de 59% en los niños. Las infecciones virales en pacientes con NF tienen un comportamiento más agresivo: presentan persistencia de la fiebre y la tos por 7 días hasta en el 70%, progresión a compromiso del tracto respiratorio inferior en dos tercios de los casos y mayor tiempo de excreción viral (1-3).

En los últimos años se ha documentado la importancia de la infección por virus en pacientes inmunocomprometidos, mediante el uso de pruebas convencionales (IFI y quimioluminiscencia) y más recientemente con la introducción de técnicas moleculares, se ha logrado en diferentes series definir con mayor precisión la frecuencia de las mismas, los diferentes agentes etiológicos involucrados y el comportamiento clínico (4). El rinovirus humano, el virus sincitial respiratorio, influenza, parainfluenza y adenovirus son los más comúnmente encontrados ya sea como agentes únicos o en presencia de coinfección viral y bacteriana (4,5)

Teniendo en cuenta que los síntomas asociados a infección viral son inespecíficos, difíciles de reconocer clínicamente y que puede ser confundidos con otras etiologías se recomienda la toma del panel viral en todos los pacientes con neutropenia febril; el comportamiento de la infección respiratoria viral en pacientes pediátricos con neutropenia febril en nuestro medio aun es desconocida (6,7).

Diferentes estudios han demostrado que la aplicación de pruebas moleculares para la detección de infección viral en pacientes con neutropenia febril tienen una mejor sensibilidad para la identificación temprana de infecciones por virus respiratorios y permite además documentar un mas amplio rango de agentes etiológicos de forma precisa, orientando al médico en su práctica clínica la solicitud de estudios pertinentes adicionales y de forma segura pueden orientar el uso de medicamentos antivirales empíricos (8,9). Un resultado positivo busca dirigir el esquema de tratamiento, así como la posibilidad de discontinuar los antibióticos en pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo o de alto riesgo con cultivos negativos y evolución adecuada; así como también una menor exposición a antibióticos de amplio espectro, buscando impactar los días de hospitalización. La introducción de estudio viral en el algoritmo diagnóstico de la NF optimiza el manejo y los recursos en la atención de estos pacientes (10).

2. Objetivo general

Determinar la prevalencia y caracterización clínica de la infección respiratoria viral en pacientes con diagnóstico de neutropenia febril en Pediatría oncológica.

3. Objetivos específicos.

3.1 Caracterizar el perfil epidemiológico de la infección viral respiratoria en pacientes con diagnóstico de neutropenia febril, así como la prevalencia de infección por el virus SARS CoV2.

3.2 Evaluar el curso clínico de los pacientes con neutropenia febril e infección respiratoria de etiología viral; ingreso a unidad de cuidado crítico, días de estancia y días de uso de antibiótico y mortalidad

3.3 Desarrollar algoritmos de manejo con estrategias basadas en riesgo (siguiendo la mas reciente actualización latinoamericana de NF.

4. Metodología.

4.1 Tipo de estudio.

Estudio analítico de tipo de corte prospectivo.

4.2 Fases del estudio.

Reclutamiento de pacientes.

Se reclutaron todos los pacientes menores 18 años de un centro de referencia de cáncer infantil en la ciudad de Bogotá, con diagnóstico de neutropenia febril en un periodo de 4 meses: desde junio 1 a septiembre 30 del 2022. Se consideró por separado cada evento de ingreso por neutropenia febril y se registro el valor de la neutropenia en cada evento febril.

- Criterios de inclusión.

Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con diagnóstico oncológico que ingresan al servicio de urgencias y hospitalizados que cumplen criterios para neutropenia febril

manejados en HOMI, Fundación hospital y pediátrico la Misericordia que contaban con reporte de PCR múltiple respiratorio

- Criterios de exclusión.

Pacientes con Trasplante de progenitores hematopoyéticos y paciente que no tengan reporte de paraclínicos completos.

Pacientes en cuyo proceso febril se atribuya a una causa no infecciosa.

Recolección de variables

Se distribuyeron en variables demográficas, clínicas y de desenlace.

-Variables demográficas: Sexo, edad en años.

-Variables clínicas: diagnóstico oncológico, clasificación de la neutropenia en alto y bajo riesgo, conteo de neutrófilos y duración de la neutropenia, valor de PCR, presencia de síntomas respiratorios al ingreso, hallazgos en radiografía de tórax, reporte de PCR múltiple respiratorio.

-Variables desenlace: estancia hospitalaria, días de estancia de antibiótico, ingreso a unidad de cuidado intensivo, mortalidad.

Definiciones:

Fiebre: registro único de temperatura axilar $\geq 38,5$ grados centígrados o dos mediciones ≥ 38 grados centígrados con una separación entre ambas determinaciones de la menos una hora, se incluyeron pacientes con fiebre informada en casa.

Neutropenia: conteo absoluto de neutrófilos ≤ 500 cel/mm³ o ≤ 1000 /mm³ si se prevé caída a una cifra ≤ 500 /mm³ en las próximas 24 a 48 horas siguientes.

Neutropenia febril de alto riesgo NFAR: episodio de NF que cumple con alguna de las siguientes condiciones: LMA, LLA recaída, hipotensión arterial, PCR >90 mg/dl; o los siguientes dos criterios en conjunto: número de días desde el último ciclo de quimioterapia ≤ 7 , recuento de plaquetas <50.000 /mm³.

Neutropenia febril de alto riesgo NFBR: Episodio de NF que no cumple criterios para NFAR.

Pruebas realizadas:

A todos los pacientes se les realizó toma de dos hemocultivos, urocultivo, hemograma, PCR y dependiente de la presencia de síntomas respiratorios al ingreso radiografía de tórax.

Se utilizó prueba molecular PCR múltiple respiratorio (Filmarray® BioFire®) que incluye: virus sincitial respiratorio, rinovirus/enterovirus, Influenza A y B, parainfluenza 1,2,3, y 4, coronavirus 229E, HKU1, OC43 y LN63, metapneumovirus humano, adenovirus, SARS COV2, además *Bordetella pertusis*, *Bordetella parapertusis*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.

Análisis estadístico

El procesamiento de la base de datos se realizó en IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Se describieron las variables cualitativas a través de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describieron a través de medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de los datos. Para así realizar la comparación de las variables demográficas y clínicas según el resultado del panel viral mediante la prueba de Chi cuadrado o exacta de Fischer. Se evaluaron las variables cuantitativas de tiempo, conteo de neutrófilos y resultado de panel vial mediante la prueba de Wilcoxon para dos muestras previa comprobación de igualdad de varianzas en el caso de variables no paramétricas, y en el caso de las variables paramétricas a través de la prueba T para diferencia de medias en muestras independientes.

Por último se realizó un modelo de regresión lineal para la variable de tiempo de estancia hospitalaria y se depuraron las variables para establecer aquellas que explicaran mejor el comportamiento de esta variable. Se comprobaron supuestos de linealidad, normalidad, colinealidad y homocedasticidad.

Este trabajo fue aprobado por el comité de ética de HOMI, Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia según acta 55 436-21.

5. Resultados.

5.1 Características generales de la cohorte.

En el periodo evaluado se presentaron 69 episodios de neutropenia febril tanto en el servicio de urgencias como en hospitalización, de estos fueron excluidos 7 casos por no contar con reporte de pruebas moleculares para infección respiratoria viral, y uno porque la neutropenia febril se presentó en el contexto de recaída de la enfermedad con pancitopenia secundaria por infiltración medular (leucemia linfocítica aguda).

Se incluyeron 61 episodios, en 47 pacientes; 34 varones (55,7%), la mediana de edad fue 7,75 años ($\pm 4,45$). Los diagnósticos más frecuentes fueron: leucemia linfocítica aguda en el 55,74% seguidos por leucemia mielocítica aguda y osteosarcoma cada uno con el 8,2%. El 31,1% de los episodios de NF se presentaron en pacientes hospitalizados (N=19), el 19,6% requirió monitoria en unidad de cuidado crítico incluyendo cuidado intermedio e intensivo. De los 47 pacientes, 3 tenían comorbilidades: 1 síndrome de Down, 1 cardiopatía eosinofílica y 1 con enfermedad de Von Willebrand. Se presentaron 3 muertes, 2 relacionadas a infección (3,2%) y una por miocardiopatía infiltrativa (1,6%). La media de duración de la neutropenia fue de 6,34 días y de la fiebre 2.03.

El panel viral respiratorio fue positivo en el 73,77% de los pacientes; de este porcentaje el 13,3% correspondió infección por SARS CoV2 como agente único y 3,27% a coinfección de adenovirus con SARS CoV2. El adenovirus fue el agente viral más frecuente con 46,66%, 15 casos como agente único y 6 casos con coinfección viral así: tres casos con rinovirus/enterovirus, un caso con SARS CoV2, un caso con influenza A, un caso con influenza A, SARS CoV2 y parainfluenza 3. Se encontró coinfección viral en 7 pacientes (15,5%) y la coinfección bacteriana se encontró en 4 pacientes (8,88%). La positividad de hemocultivos de toda la corte se encontró en 9 pacientes (14,75%). Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de frecuencias de las características demográficas y clínicas de los episodios de neutropenia febril

| Variable | Categorías | n | % |
|------------------------|-------------------------|----------|----------|
| Sexo | Femenino | 27 | 44,26 |
| | Masculino | 34 | 55,4 |
| Edad (media, DE) | | 7,75 | 4,45 |
| Diagnóstico | Leucemia linfoide aguda | 34 | 55,74 |
| | Leucemia mieloide aguda | 5 | 8,2 |
| | Osteosarcoma | 5 | 8,2 |
| | HCL | 3 | 4,92 |
| | Rabdomiosarcoma | 3 | 4,92 |
| | Sarcoma de Ewing | 2 | 3,28 |
| | L linfoblastico | 2 | 3,28 |
| | LNH | 2 | 3,28 |
| | Hepatoblastoma | 1 | 1,64 |
| | LH | 1 | 1,64 |
| | Meduloblastoma | 1 | 1,64 |
| | Neuroblastoma | 1 | 1,64 |
| | Xantogranuloma juvenil | 1 | 1,64 |
| Panel PCR múltiple | Positivo | 45 | 73,77 |
| | Negativo | 16 | 26,23 |
| Resultado PCR múltiple | Adenovirus | 21 | 46,66 |
| | Rinovirus/enterovirus | 11 | 24,44 |
| | SARS CoV2 | 8 | 17,77 |
| | Pmetaneumovirus | 2 | 4,44 |
| | Coronavirus OC43 | 1 | 2,22 |
| | Influenza A | 1 | 2,22 |
| | Parainfluenza 1 | 1 | 2,22 |
| | Parainfluenza 2 | 1 | 2,22 |
| Parainfluenza 4 | 1 | 2,22 | |
| PCR | <90 | 35 | 57,38 |
| | >90 | 26 | 42,62 |
| Clasificación | NFAR | 53 | 86,89 |
| | NFBR | 8 | 13,11 |

HCL: Histiocitosis de células de Langerhans; LH: linfoma de Hodgkin, LNH: linfoma no Hodgkin, EWV: enfermedad de Von Willebrand, PCR: proteína C reactiva, NFAR: neutropenia febril de alto riesgo, NFBR: neutropenia febril de bajo riesgo.

5.2 Presentación clínica y desenlaces de la infección respiratoria viral

En la tabla 2 se encuentra de los 45 episodios con panel viral positivo el 68,9% tuvo síntomas respiratorios en comparación con el 37,5% que tuvieron panel viral negativo ($p=0,027$). De los 45 episodios en 11 no se tomó radiografía de tórax (por ausencia de síntomas) y del restante el 44,44% tenían radiografía de tórax normal, y de los hallazgos anormales la presencia de opacidades intersticiales fue el más frecuente con el 66,66% seguido de opacidades alveolares en el 22,22%. Los síntomas mas documentados fueron la tos y la rinorrea 88,2%, seguido de la hipoxemia con el 17,6 % de los casos.

De los 16 episodios con panel viral negativo, 6 tenían síntomas respiratorios al ingreso que corresponde al 37,5%, de los restantes 10 casos sin síntomas, uno de ellos desarrolló neumonía y fue caso de fallecimiento.

Tabla 2. Variables demográficas y clínicas según el resultado del panel viral

| Variable | Categorías | PCR múltiple | | | | p |
|------------------------|------------|--------------|------|----------|------|--------------------------|
| | | Negativo | | Positivo | | |
| | | n | % | n | % | |
| Sexo | Masculino | 9 | 56,2 | 25 | 55,6 | 0,96 ^a |
| | Femenino | 7 | 43,8 | 20 | 44,4 | |
| Hemocultivos | Positivo | 4 | 7,5 | 7 | 15,6 | 0,45 ^b |
| | Negativo | 12 | 25 | 38 | 84,4 | |
| Síntomas respiratorios | Si | 6 | 37,5 | 31 | 68,9 | 0,027^a |
| | No | 10 | 62,5 | 14 | 31,1 | |
| Hospitalización en UCI | Si | 4 | 25 | 8 | 17,8 | 0,71 ^b |
| | No | 12 | 75 | 37 | 82,2 | |
| Estado final | Muerto | 1 | 6,2 | 2 | 4,4 | 1,00 ^b |
| | Vivo | 15 | 93,8 | 43 | 95,6 | |

Los análisis se realizaron con la prueba de Chi cuadrado^a y la ^bPrueba exacta de Fischer

En la tabla 3 se observa que no hubo diferencias entre las variables de tiempo y conteo de neutrófilos según el panel viral.

Tabla 3. Variables de tiempo y conteo de neutrófilos según el resultado del panel viral

| Variable (n=61) | PCR múltiple | | | | p |
|--------------------------------|--------------|------|----------|-------|------|
| | Positivo | | Negativo | | |
| | Mediana | RIC | Mediana | RIC | |
| Días de fiebre | 1 | 2 | 2 | 1 | 0,25 |
| Días de neutropenia | 5 | 3,0 | 5 | 3,25 | 0,52 |
| Conteo absoluto de neutrófilos | 30,0 | 62,0 | 21,5 | 44,5 | 0,27 |
| Duración de antibiótico | 5 | 2 | 5 | 0 | 0,55 |
| Días hospitalización | 7 | 16 | 12,5 | 13,75 | 0,36 |

En la tabla 4 se observa que no hubo diferencias entre las variables de tiempo y conteo de neutrófilos según el panel viral en pacientes ingresados por urgencias.

Tabla 4. Variables de tiempo y conteo de neutrófilos según el resultado del panel viral en pacientes ingresados por urgencias

| Variable (n=36) | PCR múltiple | | | | p |
|--|--------------|------|----------|------|------|
| | Positivo | | Negativo | | |
| | Media | DE | Media | DE | |
| Días de fiebre | 1,75 | 1,18 | 2,71 | 2,21 | 0,30 |
| Días de neutropenia | 4,72 | 1,83 | 5m42 | 3,30 | 0,60 |
| | Mediana | RIC | Mediana | RIC | |
| Conteo absoluto de neutrófilos (mediana/RIC) | 36 | 68 | 11 | 21 | 0,06 |
| Duración de antibiótico | 5 | 2 | 5 | 6 | 0,42 |
| Días hospitalización | 5 | 2 | 5 | 11 | 0,69 |

En la tabla 5 se observa que hubo diferencia significativa en los días de estancia dependiendo si el paciente estaba hospitalizado o continuaba hospitalización vs pacientes que ingresaban por urgencias, la letalidad fue del 16,6% en pacientes con SARS CoV2, de 6,25% en pacientes con panel viral negativo, y de 2,7% de los que tuvieron un virus diferente del SARS CoV2 que correspondió a un paciente con coinfección por Adenovirus + Influenza A. No se presentaron muertes en la coinfección SARS CoV2 + Adenovirus.

Tabla 5. Relación entre las variables de desenlace y reporte del PCR múltiple y COVID 19

| PCR múltiple | Otros virus | | SARS CoV2 + | | Otros virus y SARS CoV2 | | Negativo | |
|------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------------------|------|------------|--------------|
| | Urg | Hosp | Urg | Hosp | Urg | Hosp | Urg | Hosp |
| Variable (n=61) | 37 | | 6 | | 2 | | 16 | |
| | 23 | 14 | 4 | 2 | 2 | 0 | 13 | 3 |
| Estancia en días | 6-4(3-25) | 24,5(4-41) | 5 (3-7) | 18,2(11-25) | 6,5 (6-7) | - | 6,3 (3-21) | 19,3 (14-24) |
| Ingreso UCIP n:12 | 3 | 3 | 1 | 1 | 0 | - | 2 | 2 |
| Letalidad n: 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | - | 1 | 0 |

Urg: urgencias Hosp: hospitalizado

En la tabla 6 se observa que las variables que mejor explican la duración de la estancia hospitalaria. Por cada día de neutropenia se incrementa 1,05 días (IC 0,57-1,54) la estancia hospitalaria. Esto también ocurre con la duración del tratamiento antibiótico (1,24 días IC 0,64-1,85). Tener síntomas respiratorios incrementa 4,99 días (IC 95% 0,92-9,05) la estancia hospitalaria.

Tabla 6. Modelo de regresión lineal para la estancia hospitalaria

| Variable | Estimado R | IC 95% | | Error estándar | Valor T | p |
|--------------------------------------|------------|---------|---------|----------------|---------|-----------|
| | | Lim inf | Lim sup | | | |
| (Intercepto) | -4,76 | -10,43 | 0,90 | 2,83 | -1,68 | 0,098 |
| Días de neutropenia | 1,05 | 0,57 | 1,54 | 0,24 | 4,39 | 0,000 *** |
| Duración del tratamiento antibiótico | 1,24 | 0,64 | 1,85 | 0,30 | 4,12 | 0,000 *** |
| Presencia de síntomas respiratorios | 4,99 | 0,92 | 9,05 | 2,03 | 2,46 | 0,017 * |

6. Discusión

El desarrollo y aplicación de nuevas técnicas diagnósticas basadas en tecnología molecular, ha permitido en diferentes escenarios clínicos una más adecuada y oportuna identificación de agentes infecciosos orientando la mejor terapéutica disponible y disminuyendo así la exposición a tratamientos dirigidos a otros agentes etiológicos, lo que pudiesen prolongar el manejo innecesario (9). En los últimos años se ha logrado refinar e identificar a la infección viral respiratoria como una causa importante de fiebre en el paciente oncológico en el contexto clínico de la Neutropenia febril (11,12)

En diferentes estudios se ha identificado la presencia de virus respiratorios en los eventos de neutropenia febril con valores que van desde 33-59% (4-7,10,13,14,15 y 16); en este estudio se logró identificar con una alta positividad, correspondiente al 73,77% de todos los episodios de NF, también y como parte de los hallazgos relacionados a la pandemia actual la infección por SARS CoV2 se encontró en el 17,7%. El porcentaje encontrado está muy por encima del previamente reportado en la literatura y podría explicarse por el impacto del virus SARS CoV2 no buscado en los estudios previos; también es significativo para el estudio de esta cohorte que el agente etiológico más frecuente fue el adenovirus, que difiere de los estudios publicados donde el VRS y rinovirus/enterovirus son los más importantes; sin embargo es importante y está demostrado que la infección viral en estos pacientes está determinada por el componente epidemiológico local que es dependiente de las estaciones (17). En Colombia no hay estaciones, pero la infección respiratoria se presenta en picos relacionados a temporadas de lluvias. Según los reportes oficiales de Salud Data en Bogotá y del Instituto Nacional de Salud durante el periodo de estudio nos encontrábamos en un pico de infección respiratoria viral (18,19); así mismo datos institucionales basados en reporte de Syndromic Trends de BioFire® que analiza todos los paneles positivos, se encontró una alta actividad de circulación de virus respiratorios, siendo el rinovirus/enterovirus el más frecuente con 34,8%, seguido de adenovirus con 29,6% y se SARS Cov2 del 13%, la misma plataforma muestra datos de Colombia con frecuencias para rinovirus/enterovirus, adenovirus y SARS Cov2 de 33,1%, 24,8% y 11,5% respectivamente y que se corresponde con el perfil de esta cohorte. Por tanto estos hallazgos se deben contrastar con los picos epidemiológicos locales para que con base a la experiencia se puedan dirigir esfuerzos clínicos de manejo específico.

En el estudio de Turhan et al que compara la frecuencia de virus respiratorios en niños con y sin NF, el adenovirus fue el segundo virus mas frecuentemente aislado con el 27,2% en pacientes neutropénicos y el primero en pacientes sin neutropenia con 28.6% (6). Dentro del espectro clínico de la infección por adenovirus, en este estudio se presentaron: un evento de muerte de un paciente que también tuvo bacteriemia e infección por influenza A; un cuadro que simuló enfermedad fúngica invasora con fiebre persistente y aparición de lesiones nodulares en pulmones y un síndrome inflamatorio multisistémico, mostrando que como agente causal único en un paciente con compromiso inmunológico puede asociarse a complicaciones graves.

Al igual que lo demostrado por Torres JP et al, una PCR múltiple positiva se asocia significativamente a la presencia de síntomas respiratorios al inicio de cuadro de la neutropenia febril y la evolución clínica de estos pacientes tiene un curso favorable, lo cual se replica con los hallazgos de este estudio (12). Es importante notar que en este estudio 1 de cada 4 pacientes con panel viral positivo fue asintomático al ingreso, soportando la recomendación del consenso latinoamericano y diferentes guías, de la toma de estudio molecular respiratorio a todos los niños que ingresan con neutropenia y fiebre sin tener en cuenta la presencia de síntomas respiratorios. Así mismo el porcentaje de pacientes con síntomas respiratorios y panel negativo fue significativo (37,5%), esto puede estar en relación a la presencia de infección bacteriana o de virus no testados con la prueba utilizada.

En el estudio la infección por SARS Cov2 se presentó en 8 casos, dos de ellos en concomitancia con adenovirus y correspondiendo al 17,77% de los pacientes, positividad similar a la población general para el tiempo en que se desarrolló el estudio. En un estudio previo en la población pediátrica con cáncer con y sin neutropenia, la infección por SARS COV2 se describió en 33 pacientes (Fonseca et al), se encontró que en estos pacientes la presencia de complicaciones y letalidad son mas altas que en la población pediátrica general; la letalidad fue de 6,04% (20). Tanto la presentación clínica y radiológica como los desenlaces: días de estancia e ingreso a unidades cuidado crítico y letalidad en pacientes con infección por SARS Cov2 no fue diferente a la de los pacientes con infección respiratoria por otros agentes. En este estudio se presento un caso de letalidad en infección por SARS CoV2 en paciente con comorbilidad previa, con la limitación de ser una cohorte pequeña. En nuestro conocimiento no se encontraron otros estudios que muestren

el comportamiento de la infección por SARS Cov2 en niños con neutropenia febril. En un estudio se encontró que la neutropenia, las comorbilidades y la infección bacteriana y viral al ingreso se asociaron de forma estadísticamente significativa con letalidad mas alta y mayor probabilidad de ingreso a la unidad de cuidado intensivo (21)

Se ha demostrado que ante una prueba molecular positiva en pacientes con NFAR, NRBR, con hemocultivos negativos y buena evolución, la suspensión temprana del antibiótico a las 72 horas es segura, disminuyendo además toxicidad y los días de estancia hospitalaria y el ingreso a unidad de cuidado crítico (4,22), en este estudio el análisis de duración de días de antibiótico no mostró diferencia entre los grupos de panel viral positivo y negativo con una media de 5 días para los dos grupos, ni tampoco en pacientes cuyo cuadro se atendió en urgencias vs hospitalización. Esto se podría explicar porque los datos recolectados se hicieron en el mismo momento de cambio de guía de manejo para neutropenia febril. De los pacientes con panel viral positivo sólo se encontró suspensión del antibiótico a las 72 horas en el 15,55% de los casos. La duración de la neutropenia se relaciono con los días de uso de antibiótico (1,24 días IC 0,64-1,85). Se requieren estudios que abarquen mas tiempo para definir y consolidar la adherencia a la guía.

En este estudio la positividad del panel molecular no se asoció de forma significativa con los días de estancia hospitalaria, ni con ingreso a unidad de cuidado intensivo ni letalidad del evento. El estudio de Shinn K et al, también exploraron estas variables (estancia y severidad de la enfermedad) además de grado de intensidad de fiebre y presencia de hipotensión; tampoco encontraron relación causal significativa y replantean la utilidad de la PCR múltiple sobretodo teniendo en cuenta el costo asociado, la limitación de su estudio fue el diseño retrospectivo y que la prueba sólo se aplicó a paciente con síntomas respiratorios que pudo haber generado perdida de datos (23). Sin embargo es muy importante recalcar que la toma del panel viral por técnica molecular tiene como principales objetivos conocer la etiología del cuadro y la segunda disminuir el consumo innecesario de antibióticos y la solicitud de otros análisis paraclínicos. Los estudios son consistentes en que la suspensión del uso de antibióticos en pacientes con neutropenia febril con infección viral documentada y evolución adecuada no la letalidad.

En este estudio, se encontró que los días de uso de antibiótico fueron iguales para niños con panel viral positivo y negativo, sin embargo una limitación importante es que no se analizaron variables clínicas y paraclínicas de seguimiento que permitan definir que

pacientes tuvieron buena o mala evolución, por lo cual es posible que este dato se vea afectado por pacientes con evolución inadecuada favorecieron el uso prolongado del antibiótico.

Con la aplicación de modelo de regresión lineal para variables que mejor explican la duración de la estancia hospitalaria, se encontró que la duración de la neutropenia y la presencia de síntomas repercuten en el tiempo total de estancia; por cada día de neutropenia se incrementa 1,05 días (IC 0,57-1,54) y tener síntomas respiratorios al inicio del cuadro incrementa 4,99 días (IC 95% 0,92-9,05) la estancia hospitalaria. Estudios previos también han identificado la duración de la neutropenia como un factor importante que prolonga la estancia hospitalaria (24,25).

7. Conclusión

La búsqueda sistemática de infección respiratoria viral en pacientes que cursan con neutropenia febril mediante la utilización de pruebas moleculares, permite con buena sensibilidad la identificación de estos agentes etiológicos. El espectro de manifestaciones clínicas y radiológicas en estos casos es amplio, así mismo se debe tener en mente como agentes etiológicos que pueden causar cuadros severos en el paciente inmunocomprometido. En este estudio no se encontraron diferencias en los días totales de uso de antibiótico según resultado del PCR múltiple positivo o negativo, y que por lo tanto pudo repercutir en la estancia hospitalaria, esto demuestra la transición de la adherencia de la nueva guía de neutropenia febril y que se requieren mas esfuerzos para optimizar el manejo antibiótico a la luz de la evidencia actual que recomienda cursos mas cortos de antibiótico; la letalidad e ingreso a UCIP tampoco se vieron influenciado por la positividad de la PCR múltiple.

Recomendaciones

Se requieren estudios adicionales con cohorte mas grandes para definir en el tiempo el comportamiento de la infección viral en los pacientes con NF y su relación con los desenlaces a estudio

8. Financiación.

Este estudio no requirió financiación externa y que los estudios paraclínicos que se evaluaron hacen parte del manejo integral del paciente con NF.

9. Aspectos éticos y clasificación de riesgos.

Este proyecto se rige bajo las políticas de investigación pública que constituye los estándares para la investigación y se basa en principios de justicia, respeto, no maleficencia, beneficencia, autonomía y capacidad. Se ajusta a la normatividad internacional particularmente la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas "CIOMS" y la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud.

Según la normatividad colombiana para la investigación en seres humanos (Resolución 8430 de 1993) este estudio tiene una clasificación de categoría tipo B: Investigación con riesgo mínimo, ya que será un estudio prospectivo y se realizará toma de muestras para procesamiento de panel respiratorio. La toma de este estudio hace parte del manejo de los pacientes con neutropenia febril que ingresan al servicio de urgencias, no implica riesgos adicionales. Este protocolo será avalado por el comité de ética de la institución

10. Bibliografía

1. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *CPR*. 2018;14(3):204–9.
2. Santolaya ME, Contardo V, Torres JP, López-Medina E, Rosanova MT, Álvarez AM, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Rev chil infectol*. 2021;38(6):857–909.
3. Täger F M, Zolezzi R P, Folatre B I, Navarrete C M, Rojas P J. Infecciones por virus respiratorios en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril: Estudio prospectivo. *Rev chil infectol*. 2006 Jun;23(2).
4. Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, Kasaneva P, Farfán MJ, 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*. 2012 Sep;31(9):889–93.
5. Aldemir-Kocabaş B, Karbuz A, Pekpak E, Karahan ZC, Dolapçı İ, İnce E, et al. Effects of respiratory viruses on febrile neutropenia attacks in children. *TurkJPediatr*. 2017;59(5):511.
6. Bozkurt Turhan A. Assessment of respiratory tract viruses in febrile neutropenic etiology in children and comparison with healthy children with upper / lower respiratory tract infection. *North Clin Istanbul*. 2021;8(3):249-254
7. Meidani M, Mirmohammad Sadeghi S. Respiratory Viruses in Febrile Neutropenic Patients with Respiratory Symptoms. *Adv Biomed Res*. 2018;7(1):5.
8. Hayden RT, Gu Z, Rodriguez A, Tanioka L, Ying C, Morgenstern M, et al. Comparison of two broadly multiplexed PCR systems for viral detection in clinical respiratory tract specimens from immunocompromised children. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53(4):308–13.
9. Babady NE. The FilmArray® respiratory panel: an automated, broadly multiplexed molecular test for the rapid and accurate detection of respiratory pathogens. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2013;13(8):779–88.

10. Meena JP, Brijwal M, Seth R, Gupta AK, Jethani J, Kapil A, et al. Prevalence and clinical outcome of respiratory viral infections among children with cancer and febrile neutropenia. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2019;36(6):330–43.
11. Murali S, Langston AA, Nolte FS, Banks G, Martin R, Caliendo AM. Detection of respiratory viruses with a multiplex polymerase chain reaction assay (MultiCode-PLX Respiratory Virus Panel) in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2009 Jan;50(4):619–24.
12. Torres JP, De la Maza V, Kors L, Villarroel M, Piemonte P, Izquierdo G, et al. Respiratory Viral Infections and Coinfections in Children With Cancer, Fever and Neutropenia: Clinical Outcome of Infections Caused by Different Respiratory Viruses. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;5(9):949–54.
13. Suryadevara M, Tabarani CM, Bartholoma N, Rosenberg HF, Domachowske JB. Nasopharyngeal Detection of Respiratory Viruses in Febrile Neutropenic Children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(12):1164–7.
14. 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. Schildgen O, editor. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157398.
15. Koskenvuo M, Möttönen M, Rahiala J, Saarinen-Pihkala UM, Riikonen P, Waris M, et al. Respiratory Viral Infections in Children With Leukemia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27(11):974–80.
16. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A Prospective Study on the Epidemiology of Febrile Episodes during Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(10):1296–304.
17. Aydin Köker S, Demirağ B, Tahta N, Bayram N, Oymak Y, Karapinar TH, et al. A 3-Year Retrospective Study of the Epidemiology of Acute Respiratory Viral Infections in Pediatric Patients With Cancer Undergoing Chemotherapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2019;41(4):e242–6.
18. Secretaria de salud. Canal endémico morbilidad por infección respiratoria aguda IRA en Bogotá D.C. 2015-2023. Secretaria de salud; Available from: <https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/datos-de-salud/enfermedades-trasmisibles/canal-endemico-ira/>

19. Instituto Nacional de Salud. Boletín epidemiológico semanal. Semana epidemiológica 42 del 16 al 22 de octubre de 2022. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2022_Bolet%C3%ADn_epidemiologico_semana_42.pdf
20. Fonseca EV, Pardo CA, Linares A, López JF, Camacho G, Aponte NH, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of a Cohort of Pediatric Oncohematologic Patients With COVID-19 Infection in the City of Bogotá, Colombia. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021;40(6):499–502.
21. Haeusler GM, Ammann RA, Carlesse F, Groll AH, Averbuch D, Castagnola E, et al. SARS-CoV-2 in children with cancer or after haematopoietic stem cell transplant: An analysis of 131 patients. *European Journal of Cancer*. 2021;159:78–86.
22. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, 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.
23. Shinn K, Wetzell M, DeGroot NP, Keller F, Briones M, Felker J, et al. Impact of respiratory viral panel testing on length of stay in pediatric cancer patients admitted with fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(11).
24. Rosa RG, Goldani LZ. Factors Associated with Hospital Length of Stay among Cancer Patients with Febrile Neutropenia. Mantovani LG, editor. *PLoS ONE* 2014;9(10):e108969.
25. Pérez-Heras Í, Raynero-Mellado RC, Díaz-Merchán R, Domínguez-Pinilla N. Post chemotherapy febrile neutropenia. Length of stay and experience in our population. *Anales de Pediatría*. 2020;92(3):141–6.