

**EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE CUARTO NIVEL DE
BOGOTÁ EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA PRUEBA DE
IDENTIFICACIÓN RÁPIDA DE MICROORGANISMOS
FILMARRAY® EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

María Luisa Beltrán Echeverry
Residente de Infectología Pediátrica
Universidad El Bosque – Fundación Cardioinfantil

José de la Hoz
Magister en Epidemiología
Director de trabajos de Grado
Universidad El Boque

Martha Isabel Álvarez Larrañaga
MD, MPH Jefe Infectología Pediátrica
Directora, especialización Infectología Pediátrica

Fundación Cardioinfantil
Universidad El Bosque
Facultad de Medicina - Programa de postgrado en Infectología pediátrica
Bogotá, junio 2020

**EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE CUARTO NIVEL DE BOGOTÁ EN LA
IMPLEMENTACIÓN DE LA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN RÁPIDA DE
MICROORGANISMOS FILMARRAY® EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Infectología Pediátrica

Investigador Principal
María Luisa Beltrán Echeverry
Residente de Infectología Pediátrica
Universidad el Bosque – Fundación Cardioinfantil

Director de trabajos de Grado
José de la Hoz
Magister en Epidemiología
Universidad El Boque

Co-director de trabajo de grado
Martha Isabel Álvarez Larrañaga
MD, MPH Jefe Infectología Pediátrica
Directora, especialización Infectología Pediátrica

Fundación Cardioinfantil
Universidad El Bosque
Facultad de Medicina - Programa de postgrado en Infectología pediátrica
Bogotá, junio 2020

Universidad: El Bosque

Facultad: Medicina.

Título de la investigación: EXPERIENCIA EN UN HOSPITAL DE CUARTO NIVEL DE BOGOTÁ EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN RÁPIDA DE MICROORGANISMOS FILMARRAY® EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Línea de Investigación: Infectología Pediátrica

Institución Participante: Fundación Cardio-Infantil. Instituto de Cardiología.

Tipo de Investigación: Postgrado

Investigador Principal: Maria Luisa Beltran Echeverry

Asesor Temático: Dra. Martha I. Álvarez Larrañaga.

Asesor Metodológico: Dr. José Antonio de la Hoz

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimientos

Agradezco la colaboración de Magda Eunice Sánchez López, bacterióloga del Laboratorio Clínico de la Fundación Cardioinfantil y a los estudiantes de Medicina de la Universidad del Rosario, Sofía Alejandra López Ramírez y Diego Alejandro Rodríguez Barajas.

CONTENIDO

1.	Introducción.....	12
2.	Marco teórico.....	14
3.	Problema.....	20
4.	Justificación.....	21
5.	Objetivos.....	22
5.1.	Objetivo General.....	22
5.2.	Objetivos Específicos.....	22
6.	Propósito.....	23
7.	Métodos.....	24
7.1.	Tipo de estudio.....	24
7.2.	Población.....	24
7.2.1.	Criterios de Inclusión.....	24
7.2.2.	Criterios de exclusión.....	25
7.3.	Definición de las variables.....	25
7.4.	Métodos de identificación de microorganismos.....	30
7.5.	Definiciones.....	31
7.5.1.	Uso adecuado de Vancomicina.....	31
7.6.	Instrumento de recolección de información.....	33
7.7.	Análisis estadístico.....	33
8.	Aspectos éticos.....	34
9.	Organigrama.....	35
10.	Cronograma.....	36
11.	Presupuesto.....	37
12.	Resultados.....	38
13.	Discusión.....	49
14.	Conclusiones.....	57
15.	Referencias.....	58
16.	Anexos.....	61
16.1.	Anexos 1. Formato de reporte de caso (FRC).....	61

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Evolución Histórica de los métodos de Diagnóstico y el tiempo asociado para identificación de patógenos.....	16
Tabla 2. Volúmenes de Sangre recomendados para hemocultivo en pacientes Pediátricos	16
Tabla 3. Matriz de operacionalización de variables	25
Tabla 4. Uso de Vancomicina en S. Aureus.....	31
Tabla 5. Uso de vancomicina en Enterococcus faecalis/Enterococcus faecium	32
Tabla 6. Uso de vancomicina en Staphylococcus coagulasa negativos (CoNS).....	32
Tabla 7. Uso de vancomicina en Streptococcus pneumoniae	32
Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas basales.....	39
Tabla 9. Frecuencia de gérmenes identificados según tipo y método de identificación	42
Tabla 10. Acuerdo entre FilmArray® y hemocultivo	44
Tabla 11. Identificación de Streptococcus entre las pruebas.....	44
Tabla 12. Identificación de Staphylococcus entre las pruebas	45
Tabla 13. Identificación de Enterococcus entre las pruebas	45
Tabla 14. Identificación de Enterobacterias entre las pruebas	46
Tabla 15. Identificación de No Enterobacterias entre las pruebas	46
Tabla 16. Caracterización de la terapia antibiótica según germen identificado por cada prueba	47
Tabla 17. Desenlaces clínicos por tipo de paciente.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática de los pasos para realizar el diagnóstico de ITS con los diferentes métodos disponibles.....	¡Error! Marcador no definido.
Figura 2. Edad mediana de Neonatos en semanas corregidas	38
Figura 3. Población pediátrica según su edad categorizada	40
Figura 4. Sitio de hospitalización en Neonatos	41
Figura 5. Sitio de hospitalización en pediátricos	41

LISTA DE ABREVIATURAS

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido

CoNS: *Staphylococcus* coagulasa negativos

FA: FilmArray®

GN: Gram negativos.

GP: Gram positivos.

HC: Hemocultivo

IAAS: infección asociada a la atención en salud

INS: Instituto Nacional de Salud

ITS: infecciones del torrente sanguíneo.

KPC: *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

SAMR: *S. aureus* Resistente a la meticilina.

SAMS: *S. aureus* Sensible a la meticilina.

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UFC: unidades formadoras de colonias

Objetivo Caracterizar la identificación rápida de microorganismos mediante el uso de la prueba de FilmArray® en población pediátrica de un hospital de IV nivel de Bogotá.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, entre enero de 2017 y julio de 2019, en el que se incluyeron pacientes neonatales y pediátricos hospitalizados, con resultados positivos en el hemocultivo y con prueba de FilmArray®. Se extrajeron datos de características sociodemográficas, clínicas, comorbilidades, resultados de las pruebas diagnósticas, conductas clínicas, terapia antibiótica, estancia hospitalaria, estancia en UCI y muerte. El acuerdo de las pruebas se analizó con kappa de Cohen y el análisis estadístico se realizó en el software Stata V. 15®.

Resultados: Se incluyeron 149 episodios infecciosos, que correspondieron a 141 pacientes; neonatos (34,8%), pediátricos (65,3%). La distribución de aislamientos por hemocultivo, correspondió a 60,5% de Gram positivos (GP), 35% de Gram negativos (GN) y 3,8% de GP y GN; sin aislamiento 0,6%. La distribución por FilmArray® fue 59,6% de GP, 32,1%, de GN y 4,5%, de GP y GN; sin aislamiento en 3,9%. El acuerdo entre las pruebas fue de 92,2% con un Kappa de Cohen de 0,85. Hubo modificación de la terapia antibiótica por FA en 32,9% de los episodios infecciosos

Conclusiones: Se encontró un porcentaje importante de cambio en la terapia antibiótica con el resultado de FA, el acuerdo entre el FilmArray® y el hemocultivo fue alto.

Palabras clave: Filmarray, hemocultivos, infección del torrente sanguíneo.

Background: The objective of this study was to characterize the rapid identification of microorganisms using by the FilmArray® test in the pediatric population of an IV-level hospital in Bogotá.

Materials and methods: Retrospective descriptive study, between January 2017 and July 2019, included neonatal and pediatric patients, hospitalized with positive results in the blood culture who underwent to FilmArray®. Data on sociodemographic, clinical characteristics, comorbidities, results of diagnostic tests, clinical behaviors, antibiotic therapy, days of hospital stay, days of ICU stay, and death were extracted. The agreement between tests was calculated with Cohen's kappa. The statistical analysis was performed in Stata V. 15® software.

Results: 149 infectious episodes were included, corresponding to 141 patients; neonates (34.8%), pediatric (65.3%). The distribution of isolates by blood culture corresponded to 60.5% of Gram positive (GP), 35% of Gram negative (GN) and 3.8% of GP and GN; without isolation 0.6%. The distribution by FilmArray® was 59.6% of GP, 32.1% of GN and 4.5% of GP and GN; no isolation at 3.9%. The reliability between tests was 92.2% with a Cohen's Kappa of 0.85. There was modification of antibiotic therapy by AF in 32.9% of infectious episodes

Conclusions: An important percentage of change in antibiotic therapy was found with the result of AF, the agreement between FilmArray® and blood culture was high

Key Words: FilmArray, blood culture, blood stream infection

1. Introducción

La identificación de gérmenes en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo (ITS) es un reto diagnóstico de importantes implicaciones en la toma de decisiones terapéuticas. Los métodos empleados en dicha identificación han venido en constante evolución, reconociéndose actualmente múltiples opciones, entre las que cuentan por un lado, las pruebas fenotípicas, método tradicional en el que se realiza cultivo y pruebas de susceptibilidad en un tiempo de al menos 48 horas para la identificación final del germen causal; de otra parte se cuenta con las pruebas rápidas, algunas de ellas basadas en métodos moleculares como por ejemplo PCR o FilmArray®, que reciben su nombre en consideración al corto tiempo que requieren para realizar el diagnóstico, cercano a una hora en promedio (1–5).

El uso de pruebas fenotípicas como único método diagnóstico puede llevar entonces a la prolongación del uso de terapia antibiótica empírica, algunas veces inapropiada y con evidencia de incremento en la mortalidad en relación con manejo inadecuado en las primeras 24 horas (1,2). La evidencia sobre el impacto de la prueba de FilmArray® en la terapia antibiótica y en desenlaces tales como estancia hospitalaria, muestra los beneficios del uso de diagnóstico molecular rápido tanto en pacientes adultos como pediátricos.

Pacientes adultos con cultivos positivos para gérmenes Gram positivos (GP) y especies de *Candida*, en quienes se realizó identificación mediante FilmArray®, mostraron menor estancia hospitalaria y disminución en el tiempo de terapia antibiótica empírica con vancomicina en hemocultivos contaminados por estafilococos coagulasa negativos y en ITS por estafilococo meticilino sensible, resaltando que FilmArray® en conjunto con intervenciones del programa de control de antibióticos fue costo-efectivo para mejorar el cuidado de los pacientes (6). Asimismo, se ha descrito que el diagnóstico molecular rápido en los episodios de ITS en niños se relaciona con uso apropiado de antibióticos y disminución en el tiempo de intervención (7,8).

En Colombia, sin embargo, no identificamos estudios que evalúen el uso de FilmArray® para realizar el diagnóstico de ITS ni en adultos ni en niños, por lo que no hay información que permita establecer el impacto en la modificación de la terapia y sus resultados asociados.

Aproximarse a la epidemiología de las ITS en población pediátrica, así como describir la experiencia del uso de FilmArray® en combinación con pruebas fenotípicas, puede ser el paso inicial en el entendimiento del potencial impacto del diagnóstico molecular rápido en niños, los cambios en conducta clínica y los desenlaces asociados.

2. Marco teórico

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) son una de las causas más comunes de infecciones bacterianas serias en niños hospitalizados y una causa importante de morbilidad y mortalidad, por lo que entender su epidemiología y los patrones de resistencia a medicamentos en niños hospitalizados es importante para realizar una adecuada terapia antibiótica empírica (18).

La incidencia se ha descrito según la edad, siendo de 156, 22 y 20 por 100.000 nacidos vivos entre 1-11 meses, 5-9 años y 10-14 años, respectivamente, considerándose mayor en lactantes, probablemente por inmadurez del sistema inmune. En general en los últimos años se ha descrito un aumento en la incidencia de bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), estafilococos coagulasa negativos (CoNS) y patógenos Gram negativos, que se ha relacionado con aumento en las infecciones asociadas al cuidado de la salud (19).

En Colombia, Vásquez y cols. describieron la epidemiología de las ITS en población pediátrica, con una caracterización de 241 niños en UCI, con hemocultivos positivos, encontrando como germen no contaminante más frecuente el *S. aureus* (30%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) (17,5%) y *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) 17.5 %; el germen contaminante más frecuente fue el *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) con 47,5%. El estudio concluye que la frecuencia de hemocultivos positivos es baja y es frecuente que se aislen gérmenes contaminantes (20).

Ray y cols. evaluaron 117 niños del Reino Unido con hemocultivos positivos a los que se les realizó PCR múltiplex, encontrando que hubo crecimiento bacteriano significativo en el 63% de los casos, con crecimiento de contaminantes en el 37%, es decir menor en relación con la población colombiana. Además, se encontró que la PCR múltiplex cambió la conducta clínica en el 54% de los pacientes (21).

Maldonado y cols. realizaron una caracterización de la etiología y los perfiles de resistencia, de los pacientes pediátricos con neutropenia febril de alto riesgo en cinco hospitales de Santiago de Chile, analizando 206 microorganismos en 185 episodios y encontrando que el principal aislamiento fueron bacilos Gram negativos (46,6%) y cocos Gram positivos (45,1%); el

microorganismo más frecuente fue *E. coli* (22,8%), seguido de CoNs (18%) y *Klebsiella spp* (16,5%). *E. Coli* y *Klebsiella spp* mostraron 4,2% y 67,6% de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxime/ceftriaxona), 10,6% y 40,6% de resistencia a fluoroquinolonas (ciprofloxacino) y 2,1% y 26,5% a amikacina, respectivamente. CoNs y *S. Aureus* tuvieron 86,4% y 22,2% de resistencia a la oxacilina mientras que *S. Viridans* tuvo 71% de resistencia a la penicilina (22).

Cifuentes y cols realizaron una caracterización para determinar la prevalencia y sensibilidad de gérmenes aislados en recién nacidos hospitalizados en un hospital de referencia en la ciudad de Bogotá, analizando 3710 cultivos, de los cuales fueron positivos 1097; en cuanto al análisis por subgrupos se analizaron 560 hemocultivos positivos y se identificaron 486 (86,8%) Gram positivos; 59 (10,5%) Gram negativos y 15 (2,7%) candidas. No se diferenció si la infección correspondía a infección neonatal temprana o tardía. Los Gram positivos aislados fueron CoNS (72%), Estafilococo coagulasa positivos (13,4 %), *Enterococcus* (6,6 %), *Micrococcus* (3,1 %), *Streptococcus* (2,5 %), *Lactococcus* (1,6 %), bacilos Gram positivos (0,6 %) y *Corynebacterium* (0,2 %). Los ECN correspondieron en un 65,1% a *S. epidermidis* (23).

Las pruebas diagnósticas tienen un papel importante en el cuidado de pacientes con enfermedades infecciosas, incluyendo detección de patógenos específicos, descubrimiento de nuevos patógenos, determinación de terapia apropiada, monitorización de respuesta a la terapia y valoración de pronóstico y supervivencia.

A pesar de los avances en la tecnología, como por ejemplo en microscopía, los métodos de cultivo no mostraron un cambio dramático en más de un siglo, sin embargo, recientemente nuevas tecnologías han tenido grandes avances en el diagnóstico de enfermedades infecciosas como se muestra en la Tabla 1 (9).

Los esquemas tradicionales de identificación fenotípica se basan en las características observables de las bacterias, como su morfología, desarrollo y propiedades bioquímicas y metabólicas. El cultivo permite el aislamiento del microorganismo implicado, su identificación y el estudio de susceptibilidad antibiótica; para que se realice de forma adecuada es esencial la correcta elección del medio de cultivo y las condiciones de incubación (12).

Tabla 1. Evolución Histórica de los métodos de Diagnóstico y el tiempo asociado para identificación de patógenos

Método diagnóstico	Tiempo de identificación del patógeno
Microscopía	En minutos se obtiene morfología
Coloración de Gram	Categoría general en minutos
Cultivo e identificación fenotípica	Días a semanas
Susceptibilidad antimicrobiana in vitro	Días a semanas
Anticuerpos agudos y convalecientes	Semanas
Anticuerpos monoclonales	Horas
Detección de antígeno	Minutos a horas
PCR para microorganismos y genes de resistencia	Algunas horas
Espectrometría de masa	Segundos a minutos después del crecimiento en el medio de cultivo.

Tomada de Caliendo y cols. (9)

La cantidad de bacterias presentes en la sangre durante las ITS se encuentra entre 1×10^3 a 1×10^4 UFC/ml (Unidades formadoras de colonia) (10,24) y es el hemocultivo el método estándar para determinar la etiología de estas, siendo altamente sensible y fácil de realizar (10). La sensibilidad de la prueba está relacionada con el volumen de la muestra; en adultos se ha descrito que se requiere de 40 a 80 ml de sangre para detectar un agente etiológico en el 80-96% de bacteriemias como se muestra en la Tabla 2 (10,24), una vez el hemocultivo es positivo, el primer paso es realizar una coloración de Gram con una alícuota de sangre, para confirmar la presencia de bacterias u hongos (10).

Tabla 2. Volúmenes de Sangre recomendados para hemocultivo en pacientes Pediátricos

Volumen recomendado de sangre para cultivos en ml					
Peso del paciente	Volumen total de sangre del paciente en ml	Set 1	Set 2	Volumen total para cultivo	% del volumen total de sangre del paciente
≤1	50–99	2	...	2	4
1.1–2	100–200	2	2	4	4
2.1–12.7	>200	4	2	6	4
12.8–36.3	>800	10	10	20	2.5
>36.3	>2200	20-30	20-30	40-60	1.8-2.7

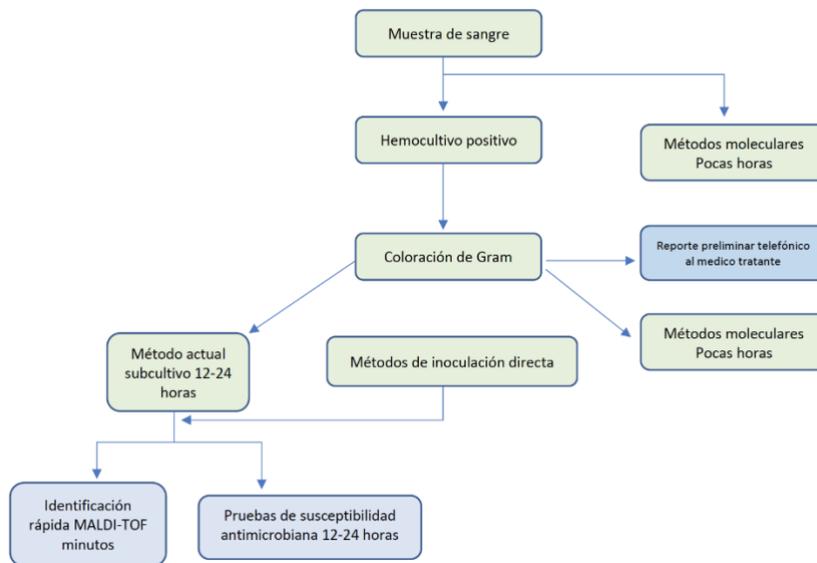
Cuando se recoge 10ml o menos de sangre, este volumen se debe inocular en una botella aerobia

Tomada de Miller y cols (25)

Si los microorganismos se encuentran en las botellas, la morfología provee la primera información de la etiología de la infección, luego se realiza la identificación definitiva realizando un subcultivo, directamente de la botella del hemocultivo positivo, realizando pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos (pruebas fenotípicas), usando métodos basados en ácidos nucleicos como FilmArray® o métodos de purificación bacteriana como MALDI TOF, como se muestra en la (9).

Sin embargo, la ausencia de concordancia entre las características observables, morfológicas y fenotípicas del aislamiento en estudio y las correspondientes a las cepas de la especie, hacen que los métodos fenotípicos realicen la identificación más probable y no definitiva, tardando aproximadamente 48 horas, lo que puede demorar el uso de antibiótico definitivo dirigido. Para resolver los problemas inherentes presentados por los sistemas de identificación fenotípica se han desarrollado métodos genotípicos de identificación bacteriana como procedimientos complementarios o alternativos (12).

Figura 1. Representación esquemática de los pasos para realizar el diagnóstico de ITS con los diferentes métodos disponibles (Tomada de Florio y cols (3))



Dentro de las pruebas genotípicas se encuentra la PCR multiplex, que permite la identificación rápida de patógenos en el torrente sanguíneo y proporciona información crucial que puede mejorar la elección temprana de terapia antimicrobiana en niños (8).

La prueba FilmArray® BCID (BioFire Diagnostics, LLC, Salt Lake City, UT) puede identificar *Staphylococcus spp.*, *S. aureus*, *Streptococcus spp.*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Enterobacteriaceae*, como familia *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae complex*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, and *C. tropicalis* y 4 genes de resistencia antibiótica, genes *mecA*, *vanA* y *vanB* (*vanA/B*), y *blaKPC*, en una hora de botellas de hemocultivos positivos (7,10,24).

El estándar de cuidado actual consiste en la integración de los métodos fenotípicos con nuevas tecnologías diagnósticas (9). La prueba FilmArray® tiene una sensibilidad en identificación de gérmenes mayor al 90% y 100% para detectar genes de resistencia (24), sin embargo, es importante mencionar que se debe realizar en conjunto con pruebas fenotípicas. Se ha encontrado que el acuerdo positivo entre la PCR y los cultivos puede variar en un rango de 56 al 85% (9).

La aparición de patógenos portadores de resistencia como *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SAMR), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o resistentes a carbapenémicos, ha dado lugar a regímenes de tratamiento empírico cada vez más amplios, con frecuencia incluyendo glucopéptidos y betalactámicos de amplio espectro, tales como piperacilina-tazobactam o carbapenémicos con aparición y diseminación de microorganismos multiresistentes (1).

Los retrasos en las pruebas fenotípicas conducen a hospitalización prolongada con mayor costo y mortalidad de los pacientes, por lo tanto, los esfuerzos para reducir el tiempo hasta el resultado fenotípico son cruciales para facilitar la administración oportuna de antimicrobianos apropiados y mejorar el resultado clínico del paciente y la rentabilidad de terapias antimicrobianas (1).

La PCR multiplex en hemocultivos positivos permite una identificación rápida de mecanismos moleculares de resistencia 1 hora, tan pronto como el material bacteriano sea suficiente en el cultivo, permitiendo realizar cambios en la terapia antimicrobiana (7,8).

En el estudio realizado por Messacar y cols. se mostró que al implementar el método de diagnóstico rápido para identificación de gérmenes en hemocultivos positivos FilmArray®, el tiempo medio de terapia óptima disminuyó de 60,2 horas a 26,7 horas ($P = .001$), y el tiempo de terapia antimicrobiana efectiva disminuyó de 6,9 a 3,4 horas ($p = 0,03$). Del mismo modo, el inicio innecesario de antibióticos, en niños con cultivos considerados como contaminación, disminuyó de 76% a 26% ($p < 0,001$), demostrando que el soporte de las PCR FilmArray® para el diagnóstico rápido se asocia con un mejor uso de antimicrobianos (7).

Las discrepancias existentes en cuanto a gérmenes contaminantes y gérmenes causantes de infección en la literatura, genera la necesidad de realizar una caracterización de la epidemiología de las infecciones del torrente sanguíneo en población pediátrica, con la tecnología de PCR multiplex, identificar los factores de riesgo asociados a ITS de acuerdo con el grupo etario y determinar si se presentan cambios en la conducta clínica una vez obtenido el resultado de la prueba de diagnóstico rápido.

La revisión de literatura mostró que hay un interés especial y creciente en los cambios en la epidemiología de gérmenes resistentes, motivo por el cual se considera necesario realizar una caracterización de los gérmenes resistentes encontrados en población pediátrica, su distribución por subgrupos (UCI neonatal, UCI pediátrica, urgencias, hospitalización) así como mortalidad y estancia hospitalaria asociados a episodios de ITS cuando se usan las pruebas rápidas de FilmArray como prueba diagnóstica inicial.

3. Problema

Las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) en población pediátrica, son una causa importante de morbimortalidad. En los últimos años se han realizado avances importantes en el diagnóstico rápido basado en pruebas moleculares (2,4), abriendo la posibilidad de dirigir la terapia antibiótica de forma temprana. Existen publicaciones en la literatura que mencionan los beneficios de usar PCR multiplex para el diagnóstico de ITS (7,8), sin embargo, los datos en Latinoamérica, y específicamente en Colombia, son limitados. Por esta razón es de especial interés conocer la epidemiología y los cambios en la conducta clínica asociados al uso FilmArray® en combinación con hemocultivo para el diagnóstico de ITS en población pediátrica.

Hasta el momento no se conoce el comportamiento de la prueba desde su implementación en la Fundación Cardioinfantil, por lo que se plantea la necesidad de realizar una caracterización de la población pediátrica para conocer características sociodemográficas y clínicas en pacientes con ITS en la que se realizó FilmArray® y hemocultivo como pruebas diagnósticas.

4. Justificación

Las ITS son una causa importante de morbilidad en población hospitalizada; el estándar del diagnóstico son las pruebas fenotípicas de hemocultivos que en promedio tardan 48 a 72 horas para tener un resultado definitivo (2–4,9,10). El manejo inicial en pacientes con ITS es empírico y solo cuando se obtiene aislamiento definitivo se puede proceder con terapia dirigida.

Durante los últimos años la introducción de métodos rápidos, como PCR multiplex para la identificación de bacterias en infecciones del torrente sanguíneo, han cobrado relevancia, permitiendo realizar una identificación rápida del germen causal (2,4,9,11) y por tanto la optimización de la terapia antibiótica dirigida en forma temprana.

Existen en la literatura múltiples estudios que hablan de la importancia de la identificación rápida, terapia antibiótica dirigida temprana y consecuente disminución del tiempo de terapia antibiótica empírica, conllevando cambios importantes en los desenlaces de estancia hospitalaria, ingreso a UCI, mortalidad y costos, en comparación con el uso de hemocultivos como única herramienta diagnóstica (6–8,11–17)

En este sentido, este trabajo explora y describe la epidemiología de las ITS en niños, los cambios en la conducta clínica y los desenlaces asociados, en pacientes sometidos a pruebas de FilmArray® en combinación con hemocultivo.

5. Objetivos

5.1. Objetivo General

Caracterizar la identificación rápida de microorganismos mediante el uso de la prueba de FilmArray® en población pediátrica de un hospital de IV nivel de Bogotá entre enero de 2017 y julio de 2019.

5.2. Objetivos Específicos

- 5.2.1. Describir las características basales sociodemográficas y clínicas de la población.
- 5.2.2. Estimar la frecuencia de gérmenes Gram positivos y Gram negativos, según perfil SAMS, SAMR y KPC identificados mediante FilmArray® de sepsis y hemocultivo convencional.
- 5.2.3. Describir el origen de la ITS según corresponda en comunidad u hospitalaria.
- 5.2.4. Determinar el acuerdo entre los resultados de identificación de microorganismos obtenidos mediante FilmArray® de sepsis y hemocultivo convencional.
- 5.2.5. Describir el uso de terapia antibiótica según tipo de microorganismo y el cambio en la conducta clínica a partir de los resultados de FilmArray® de sepsis y hemocultivo convencional.
- 5.2.6. Determinar la estancia hospitalaria, ingreso a UCI y mortalidad según tipo de microorganismos por cada prueba.
- 5.2.7. Describir el tiempo al evento de egreso hospitalario, ingreso y egreso de UCI y muerte.

6. Propósito

El propósito de la presente investigación fue caracterizar la identificación rápida de microorganismos mediante el uso de la prueba de FilmArray® en población pediátrica en la Fundación Cardioinfantil, en donde se realizó la implementación de la prueba desde hace aproximadamente 3 años. Se tuvo especial interés en describir ampliamente las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, para así conocer la epidemiología y la distribución de los gérmenes causales de ITS, el origen de la infección, bien hospitalaria o de la comunidad, el uso de terapia antibiótica, la resistencia en *S. aureus* y bacilos GN resistentes a carbapenémicos, el acuerdo en identificación final entre FA y HC. Estos resultados dan un amplio panorama del perfil de nuestros pacientes y permiten establecer la terapia empírica acorde a la epidemiología local.

Además, se propuso conocer si existen cambios en la terapia asociados al uso de FA, dado que esto puede estar relacionado con inicio temprano de terapia dirigida y por tanto cambios en desenlaces clínicos. Este estudio es el inicio de un amplio panorama de posibilidades relacionadas con el uso de PCR multiplex para el diagnóstico de ITS, y permiten entender el perfil de nuestra población y así generar nuevas necesidades de investigación, hacia una práctica clínica optimizada.

7. Métodos

7.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo para caracterizar la experiencia de la implementación de pruebas de identificación rápida de microorganismos FilmArray® en población pediátrica, en un hospital de IV nivel de Bogotá, Colombia, en el periodo comprendido entre enero de 2017 y julio de 2019. El estudio fue avalado por el Comité de Investigación y por el Comité de Ética de la institución.

7.2. Población

La muestra estuvo conformada por todos los pacientes neonatales y pediátricos, con hemocultivos positivos para gérmenes Gram positivos y Gram negativos, hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá, en el periodo comprendido entre enero de 2017 a julio de 2019.

7.2.1. Criterios de Inclusión

Pacientes que cumplieron con los siguientes criterios fueron incluidos de manera consecutiva:

- a. Pacientes neonatales considerados como recién nacidos con edad entre 1 y 30 días o edad corregida en neonatos pretérmino, contando los días de vida después de completar las 40 semanas de gestación; y los pacientes pediátricos, correspondiente a niños, niñas y adolescentes entre 1 mes y <18 años.
- b. Hospitalizados entre enero de 2017 y julio de 2019
- c. Hemocultivos positivos para gérmenes Gram positivos y Gram negativos correspondientes al primer episodio infeccioso por el germen aislado o episodios posteriores de ITS si no se trataba de bacteriemia persistente.
- d. A quienes se les realizó FilmArray® como ayuda para el diagnóstico.

7.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los siguientes pacientes con:

- a. Aislamientos extrainstitucionales, e
- b. Historias con información incompleta en las variables de desenlace, como estancia hospitalaria, ingreso a UCI y muerte.

7.3. Definición de las variables

Tabla 3. Matriz de operacionalización de variables

Variable	Definición Operativa	Tipo de variable	Nivel Operativo
ID. No. HC	Número de historia clínica	Cuantitativa discreta	Número
Iniciales	Tres iniciales del nombre del paciente	Cualitativa nominal	INI o I-N
Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento registrada en HC	Fecha	DD/MMM/AAAA (Para mes se usarán las tres primeras iniciales)
Semanas de gestación al nacimiento en neonatos	Edad en semanas de gestación al nacimiento en caso de neonatos	Cuantitativa discreta	Semanas
Edad	Tiempo de vida expresado en días en caso de neonatos (menores de 30 días) y en meses en los pediátricos	Cuantitativa discreta	Días o meses
Sexo	Condición orgánica que distingue entre hombres y mujeres	Cualitativa nominal	0. Mujer 1. Hombre
Aseguradora	EPS a la cual se encuentra afiliado el paciente	Cualitativa nominal	EPS
Oncológico	Paciente con diagnóstico de patología oncológica	Cualitativa nominal	1. LLA 2. Tumor de órgano sólido

Neutrófilos en paciente oncológico	Recuento de neutrófilos absolutos en el momento de toma de FilmArray® en paciente oncológico	Cuantitativa continua	Número entre 0 y 10000
Cardiopatía	Diagnóstico de cardiopatía congénita	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Enfermedad Renal Crónica	Diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Trasplante renal	Antecedente de trasplante renal en el momento de toma de FilmArray®	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Trasplante hepático	Antecedente de trasplante hepático en el momento de la toma de FilmArray®	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Fecha de reporte positivo de FilmArray®	Fecha de emisión de reporte de resultado positivo de FilmArray® registrada en HC	Fecha	DD/MMM/AAAA (Para mes se usarán las tres primeras iniciales)
Sitio de hospitalización al momento de la toma de FilmArray®	Servicio de estancia en el momento de la toma del FilmArray®	Cualitativa nominal	1. Urgencias 2. UCI neonatal 3. UCI Pediátrica 4. Hospitalización 5. Unidad de trasplantes 6. UCI Cardiovascular Pediátrica
Germen identificado	Identificación del germen de acuerdo con la coloración de Gram	Cualitativa nominal	1. Gram positivo 2. Gram negativo

Gram positivos por FilmArray®	Detección de gérmenes positivos por FilmArray®	de Gram por	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Enterococcus</i> 2. <i>Listeria monocytogenes</i> 3. <i>Staphylococcus aureus</i> 4. <i>Streptococcus agalactiae</i> 5. <i>Streptococcus pneumoniae</i> 6. <i>Streptococcus pyogenes</i>. 7. <i>Staphylococcus spp</i> 8. <i>MecA</i>.
SAMS por FilmArray®	Detección de <i>Staphylococcus aureus</i> sin detección del gen <i>mecA</i> por FilmArray®		Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si
SAMR por FilmArray®	Detección de <i>Staphylococcus aureus</i> con detección del gen <i>mecA</i> por FilmArray®		Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si
Fecha de reporte de hemocultivo	Fecha de emisión de reporte de resultado de Hemocultivo, registrada en HC		Fecha	DD/MMM/AAAA (Para mes se usarán las tres primeras iniciales)
Gram positivos por hemocultivo	Microorganismos Gram positivos aislados por hemocultivo		Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Enterococcus</i> 2. <i>Listeria monocytogenes</i> 3. <i>Staphylococcus aureus</i> 4. <i>Streptococcus agalactiae</i> 5. <i>Streptococcus pneumoniae</i> 6. <i>Streptococcus pyogenes</i>. 7. Otro Germen
SAMS por hemocultivo	Detección de <i>Staphylococcus aureus</i> sin detección del gen <i>mecA</i> por hemocultivo		Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si
SAMR por hemocultivo	Detección de <i>Staphylococcus aureus</i> con detección del gen <i>mecA</i> por hemocultivo		Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si

Gram negativos por FilmArray®	Microorganismos Gram negativos detectados por FilmArray®	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Escherichia coli</i> 2. <i>Enterobacter cloacae</i> complex 3. <i>Klebsiella oxytoca</i> 4. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 5. <i>Serratia marcescens</i> 6. <i>Proteus spp.</i> 7. <i>Acinetobacter baumannii</i> 8. <i>Haemophilus influenzae</i> 9. <i>Neisseria meningitidis</i> 10. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
KPC en FilmArray®	Detección de resistencia a carbapenémicos por FilmArray®	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si
Gram negativos por hemocultivo	Microorganismos Gram negativos aislados por hemocultivo	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Escherichia coli</i> 2. <i>Enterobacter cloacae</i> complex 3. <i>Klebsiella oxytoca</i> 4. <i>Klebsiella pneumoniae</i> 5. <i>Serratia marcescens</i> 6. <i>Proteus spp.</i> 7. <i>Acinetobacter baumannii</i> 8. <i>Haemophilus influenzae</i> 9. <i>Neisseria meningitidis</i> 10. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 11. Otro aislamiento
KPC por hemocultivo	Identificación de resistencia a carbapenémicos por métodos fenotípicos	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si
Cambio antibiótico con FilmArray®	Cambio en la terapia antibiótica con reporte de FilmArray®	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Si

Cambio antibiótico con hemocultivo	Cambio en la terapia antibiótica con reporte de hemocultivo	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Uso adecuado de vancomicina	Terapia dirigida con vancomicina de acuerdo al germen detectado en FilmArray®	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Uso de piperacilina/tazobactam	Uso de piperacilina tazobactam para el tratamiento de ITS después de reporte de FilmArray®	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Carbapenémicos post-FilmArray®	Uso de carbapenémicos para el tratamiento de ITS posterior al resultado de FilmArray®	Cualitativa nominal	1. Meropenem 2. Ertapenem
Cefalosporinas 3° y 4° generación	Uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación para el tratamiento de ITS posterior al resultado de FilmArray®	Cualitativa nominal	1. Ceftriaxona 2. Ceftazidime 3. Cefepime
Catéter Venoso	Uso de catéter venoso central durante el episodio de ITS	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Fecha de egreso hospitalario	Fecha de egreso hospitalario registrada en HC	Fecha	DD/MMM/AAAA (Para mes se usarán las tres primeras iniciales)
Requerimiento de ingreso a UCI	Traslado a UCI en las primeras 48 horas después de FilmArray® positivo	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Fecha de ingreso a UCI	Fecha de ingreso a UCI registrada en HC	Fecha	DD/MMM/AAAA (Para mes se usarán las tres primeras iniciales)
Días de estancia en UCI	Tiempo en días de hospitalización en UCI posterior a FilmArray® positivo	Cuantitativa discreta	Días
Fecha de egreso de UCI	Fecha de egreso de UCI, incluso si no hay alta hospitalaria, registrada en HC	Fecha	DD/MMM/AAAA (Para mes se usarán las tres primeras iniciales)

Mortalidad	Muerte durante estancia hospitalaria o UCI	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
Fecha de muerte	Fecha de muerte registrada en HC	Fecha	DD/MMM/AAAA (Para mes se usarán las tres primeras iniciales)
Interconsulta a Infectología Pediátrica	Solicitud de valoración por el servicio de Infectología Pediátrica durante el episodio de ITS	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
ITS Comunidad	Bacteriemia que se presenta en menos de 48 horas desde el ingreso	Cualitativa nominal	0. No 1. Si
ITS Hospitalaria	Bacteriemia que se presenta después de 48 horas del ingreso	Cualitativa nominal	0. No 1. Si

7.4. Métodos de identificación de microorganismos

El sistema utilizado para identificar el crecimiento de microorganismos en botellas de hemocultivos fue BacT/ALERT 3D Biomérieux Company. Para realizar la prueba rápida FilmArray® (PCR multiplex) se usó el sistema Biofire de Biomerieux Company.

Todos los pacientes a los que se les realizó prueba de FilmArray® para el diagnóstico de ITS contaron con hemocultivo de forma simultánea. Para ello se tuvieron en cuenta las botellas de hemocultivos positivos; una vez se generó la alerta de crecimiento, se realizó coloración de Gram y se informó al médico tratante.

Posterior a esto se realizó la inoculación de una muestra obtenida de la botella con crecimiento para realizar subcultivo, con identificación y pruebas de sensibilidad, realizadas con el sistema VITEK 2 XL Biomerieux Company; adicionalmente se realizó PCR multiplex FilmArray® panel de sepsis Biofire Biomerieux Company. Como ayuda diagnóstica para la identificación de microorganismos y detección de genes de resistencia el resultado fue informado al médico tratante.

7.5. Definiciones

- a. Bacteriemia Infección del torrente sanguíneo (ITS): Presencia de bacterias viables en el torrente sanguíneo (26).
- b. Hemocultivos positivos: Crecimiento de bacterias Gram positivas o Gram negativas en botellas de hemocultivos. En el caso de *Staphylococcus coagulasa* negativos, el aislamiento debe estar en al menos dos frascos de hemocultivo periféricos, por tratarse de microorganismos que colonizan la piel.
- c. Hemocultivos contaminados: Crecimiento en una de dos botellas de bacterias que colonizan la piel (difteroides, *Corynebacterium spp.*), *Bacillus spp.* (no anthracis), *Propionibacterium spp.*, estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus* del grupo viridans, *Aerococcus spp.* *Micrococcus spp.* (26).
- d. Bacteriemia persistente: Hemocultivos persistentemente positivos para el mismo germen.
- e. ITS polimicrobiana: Infección del torrente sanguíneo causada por varios microorganismos.
- f. SAMS: *S. aureus* meticilino sensible.
- g. SAMR: *S. aureus* meticilino resistente.

7.5.1. Uso adecuado de Vancomicina

Tabla 4. Uso de Vancomicina en *S. Aureus*

<i>S. aureus</i>	
Meticilino sensible (SAMS)	Meticilino resistente (SAMR)
Elección: Oxacilina Alternativo: Cefazolina, Ampicilina sulbactam	Elección: Vancomicina Alternativo: Daptomicina, Linezolid.

Modificado de Guías Clínicas de bacteriemia asociada a catéter intravascular y Kimberlin (26,27)

Tabla 5. Uso de vancomicina en *Enterococcus faecalis*/*Enterococcus faecium*

<i>Enterococcus faecalis</i>/<i>Enterococcus faecium</i>		
Sensible a ampicilina	Resistente a ampicilina sensible a vancomicina	Resistente a ampicilina y a vancomicina
Elección: ampicilina o ampicilina con Gentamicina	Elección: Vancomicina o vancomicina-gentamicina. Alternativo: consulta a infectología Pediátrica	Consultar a Infectología.

Modificado de Guías Clínicas de bacteriemia asociada a catéter intravascular y Kimberlin (26,27)

Tabla 6. Uso de vancomicina en *Staphylococcus coagulasa negativos* (CoNS)

<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i> (CoNS) (<i>S. epidermidis</i>, <i>S. haemolyticus</i>, <i>S. saprophyticus</i>)	
Sensible a Vancomicina	Resistente a Vancomicina
Vancomicina	Interconsulta Infectología

Modificado de Guías Clínicas de bacteriemia asociada a catéter intravascular y Kimberlin (26,27)

Tabla 7. Uso de vancomicina en *Streptococcus pneumoniae*

<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Sensible	Resistente a penicilina sensible a Vancomicina:	Resistente a penicilina y vancomicina
Elección: Penicilina Alternativa: Ceftriaxona	Elección: Vancomicina.	Consultar a Infectología.

Modificado de Guías Clínicas de bacteriemia asociada a catéter intravascular y Kimberlin (26,27)

7.6. Instrumento de recolección de información

Se recolecto información de la totalidad de historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad, empleando un formato de reporte de caso (FRC) diseñado para tal fin en el marco del presente estudio (Anexos 1).

7.7. Análisis estadístico

En el análisis estadístico se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas y medianas y rangos intercuartílicos para las cuantitativas en consideración a la distribución de las variables, evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para evaluar el acuerdo entre los resultados de identificación de gérmenes entre las pruebas de FilmArray® y el hemocultivo se usó el estadístico kappa de Cohen y se evaluó entre las categorías de GP, GN, GP/GN y sin identificación. Se reportó la frecuencia de cada uno de los gérmenes, analizando según el perfil SAMS, SAMR y KPC con cada prueba, tomando como denominador el total de la población incluida, de episodios infecciosos y de gérmenes identificados. El análisis se realizó en el software Stata V. 15®.

8. Aspectos éticos

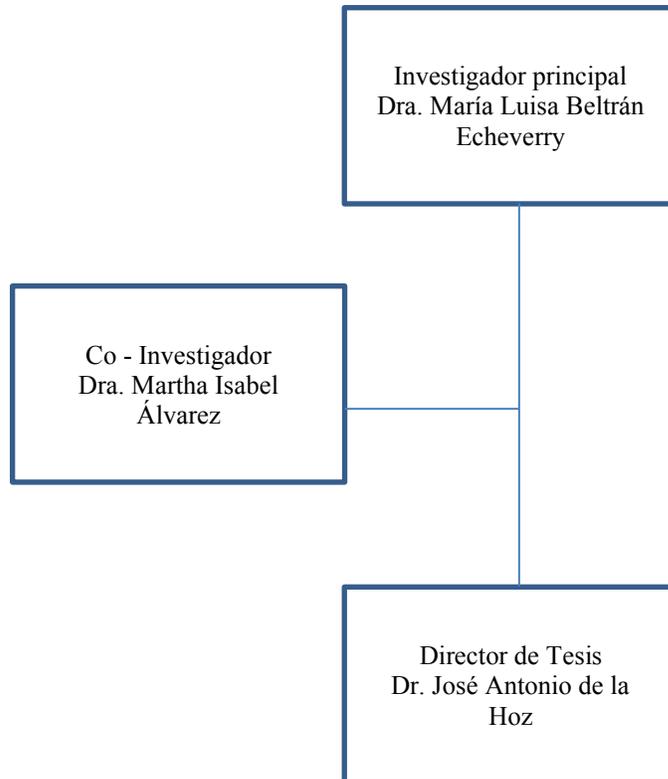
El estudio se realizó conforme a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos comprendidos en la Declaración de Helsinki y el informe de Belmont (28,29).

Teniendo en cuenta el artículo 11 de la resolución 8430 del año 1993 del Ministerio de Salud (30), el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Se realizó revisión de las historias clínicas de pacientes con infecciones del torrente sanguíneo a quienes se les había realizado FilmArray® en sangre durante el periodo de tiempo planteado en el estudio.

Teniendo en cuenta lo anterior y lo estipulado en el primer párrafo del artículo 16 de la misma resolución, no se solicitó “consentimiento informado” a los padres o adultos responsable del paciente, dado que la información fue obtenida a partir de las historias clínicas.

Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos y privacidad de los pacientes que hacen parte del estudio al no incluir el nombre ni datos específicos de contacto dentro del instrumento. Asimismo, se garantiza no haber causado daño alguno a la integridad de los pacientes al tratarse de un estudio descriptivo.

9. Organigrama



10. Cronograma

ACTIVIDADES	2019					2020					
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Planeación del proyecto	XX	XX	XX								
Diseño y presentación propuesta proyecto	XX	XX									
Elaboración protocolo		XX									
Diseño de instrumentos de recolección de datos		XX									
Sometimiento a Comités de Ética		XX	XX								
Recolección de información				XX	XX	XX	X X				
Revisión/extracción de datos de historias clínicas				XX	XX	XX					
Elaboración de base de datos						XX					
Control de calidad y depuración base de datos						XX	X X				
Análisis de información							X X	XX			
Codificación de base de datos							X X				
Análisis estadístico							X X	XX			
Elaboración informe de resultados								XX			
Elaboración informe/documento									X X	XX	X X
Elaboración de documento final									X X	XX	
Revisión por asesores y ajustes										XX	X X
Informe final										XX	X X

11. Presupuesto

A. Personal			
Función	Valor hora	Dedicación hora semanal	Total
Autor	50.000	3	7.200.000
Asesoría metodológica y análisis estadístico			2.000.000
Total			9.200.000
B. Equipos y Software			
Elemento	Valor	Fuente	Total
Computador	200.000	Recursos propios	200.000
Software	100.000	Recursos propios	100.000
Total			300.000
C. Materiales			
Elemento	Valor	Fuente	Total
Papelería	300.000	Recursos propios	200.000
USB	50.000	Recursos propios	50.000
Total			250.000
Gran Total			9.750.000
Se financiará en su totalidad con recursos propios			

12. Resultados

Se incluyeron en total 149 episodios infecciosos en población pediátrica, a los que se les realizó de forma simultánea hemocultivo (HC) e identificación rápida de microorganismos mediante el sistema de PCR multiplex FilmArray® (FA) entre enero de 2017 y julio de 2019. Estos episodios infecciosos correspondieron a 141 pacientes, 49 neonatos (34,8%) y 92 pediátricos (65,3%), con ocho pacientes aportando dos episodios diferentes, 2 neonatos, de los cuales uno pasó a ser pediátrico en el segundo episodio, y 6 pediátricos.

Entre los neonatos se encontró una edad gestacional mediana de 36 semanas (RIC 30-38), correspondiendo a 22 prematuros menores de 35 semanas (44,9%), cuatro prematuros de 35 a <37 semanas (8,2%) y 23 neonatos a término (46,9%), estos últimos con una edad mediana de 18 días (RIC 11-23). La edad de los prematuros se calculó en semanas corregidas (**Error! Reference source not found.**) y se muestra en la población.

Figura 2. *Edad mediana de Neonatos en semanas corregidas*

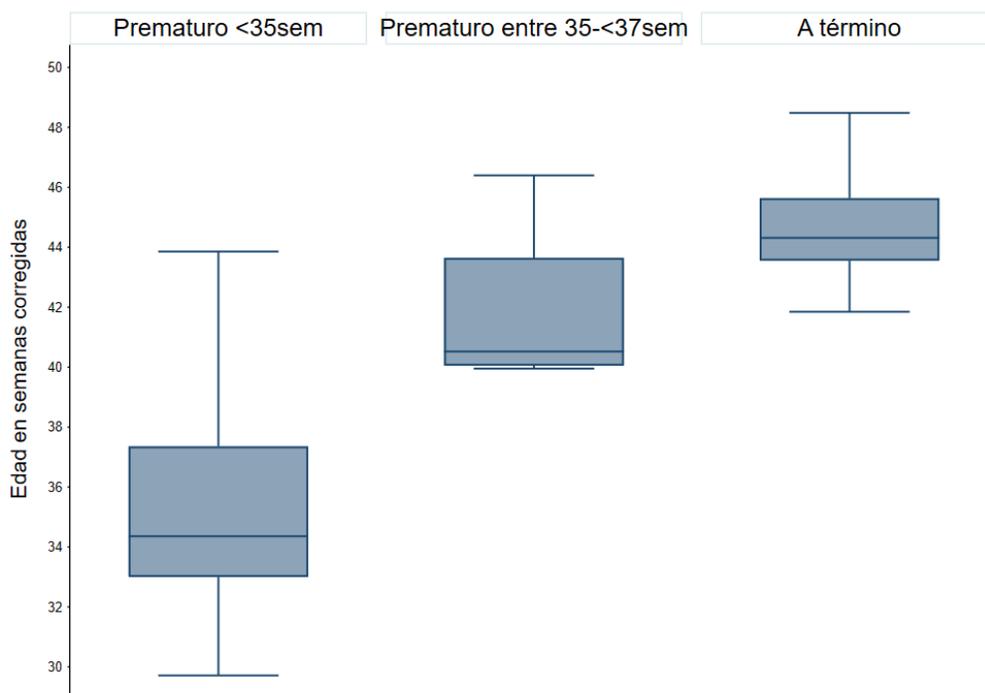


Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas basales

<i>n</i> (%)	Neonatos (n=49)	Pediátricos (n=92)	Total (n=141)
Semanas de gestación, med (RIC)	36 (30-38)	- -	36 (30-38)
Edad*, med (RIC)	18 (11-23)	13 (4-62,5)	- -
Edad de neonatos prematuros †, med (RIC)			
35 a <37 semanas (n=4)	37,9 (37,5-40,2)	- -	37,9 (37,5-40,2)
<35 semanas (n=22)	34,4 (33-37,6)	- -	34,4 (33-37,6)
Edad categorizada en pediátricos			
Lactantes <24 meses	- -	59 (64,1)	59 (64,1)
Preescolares 2 a 5 años	- -	13 (14,1)	13 (14,1)
Escolares de 6 a 11 años	- -	7 (7,6)	7 (7,6)
Adolescentes 12 a <18 años	- -	13 (14,1)	13 (14,1)
Sexo			
Masculino	28 (57,1)	44 (47,8)	72 (51,1)
Femenino	21 (42,9)	48 (52,2)	69 (48,9)
Afiliación			
Contributivo	40 (81,6)	57 (62,0)	97 (68,8)
Subsidiado	4 (8,2)	23 (25,0)	27 (19,2)
Especial	4 (8,2)	1 (1,1)	5 (3,5)
Prepagada	1 (2,0)	8 (8,7)	9 (6,4)
Institución particular extranjera	0 (0)	3 (3,3)	3 (2,1)
Cardiopatía	16 (32,7)	26 (28,3)	42 (29,8)
Enfermedad renal crónica	0 (0)	7 (7,6)	7 (5,0)
Trasplante renal	0 (0)	3 (3,3)	3 (2,1)
Trasplante hepático	0 (0)	8 (8,7)	8 (5,7)
Oncológico	0 (0)	10 (10,9)	10 (7,1)
Hepatoblastoma epitelial embrionario	- -	1 (10,0)	1 (10,0)
Leucemia Linfoide Aguda	- -	6 (60,0)	6 (60,0)
Leucemia Mieloide Aguda	- -	3 (30,0)	3 (30,0)
Conteo de neutrófilos, med (RIC)	- -	145 (10-6140)	145 (10-6140)
Sitio de hospitalización a toma de FilmArray			
Hospitalización	0 (0)	31 (33,7)	31 (22,0)
UCI cardiovascular pediátrica	4 (8,2)	6 (6,5)	10 (7,1)
UCI neonatal	40 (81,6)	9 (9,8)	49 (34,8)
UCI pediátrica	0 (0)	18 (19,6)	18 (12,8)
Unidad de trasplantes	0 (0)	1 (1,1)	1 (0,7)
Urgencias	5 (10,2)	27 (29,4)	32 (22,7)

* Se reporta en meses para pacientes pediátricos (n=92) y en días para neonatos a término (n=23)

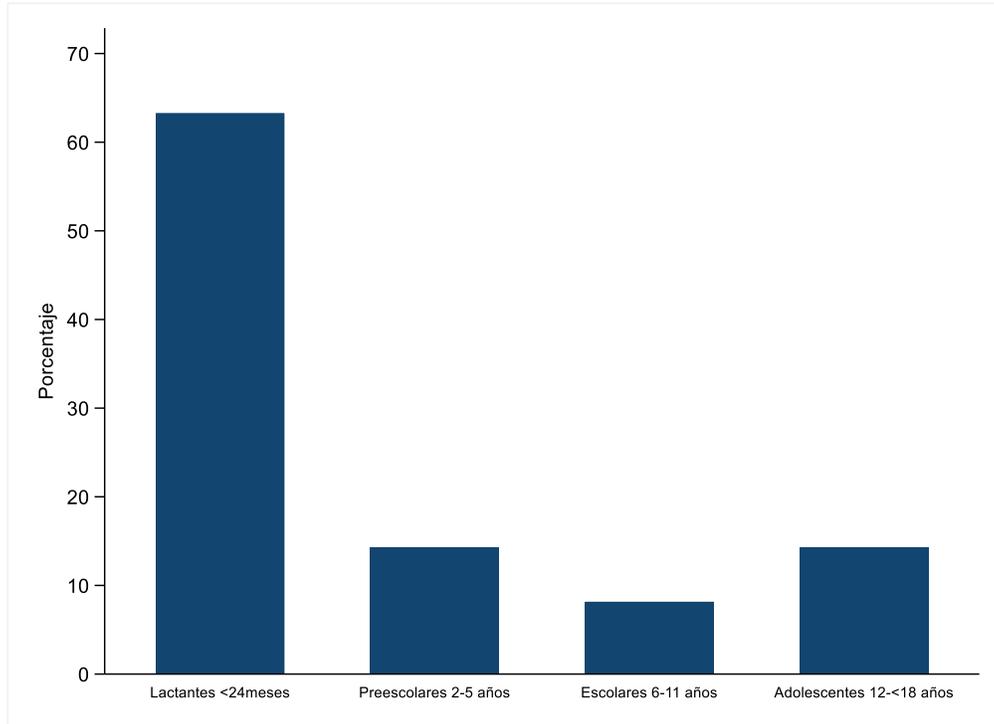
† Se reporta en semanas corregidas

Entre los pacientes pediátricos, la edad mediana fue de 13 meses (RIC 4-62,5), distribuidos como se muestra en la

Figura 2 en 59 lactantes (64,1%), 13 preescolares (14,1%), 7 escolares (7,6%) y 13 adolescentes

(14,1%). La mayoría de los pacientes incluidos fueron hombres (51,1%), 57,1% entre neonatos y 47,8% entre pediátricos. El régimen de afiliación a salud fue, tanto a nivel general como por grupos, principalmente contributivo (68,8%).

Figura 2. Población pediátrica según su edad categorizada



El perfil de comorbilidad mostró que 45,4% de los pacientes cursaban con al menos una patología de base 32,7% de los neonatos, con cardiopatía en su totalidad y 52,2% de los pediátricos, con cardiopatía y cáncer siendo las más comunes, con 28,3% y 10,9% respectivamente; comorbilidad múltiple fue encontrada solo en pacientes pediátricos, tres con enfermedad renal crónica y trasplante renal, dos con cardiopatía y enfermedad renal crónica y uno con trasplante hepático y cáncer. Entre los pacientes oncológicos, la leucemia linfocítica aguda fue el tipo de cáncer más frecuente (60%).

La distribución de los pacientes según el sitio de hospitalización (Figura 3

Figura 4) fue principalmente UCI neonatal entre los neonatos (81,6%) y hospitalización y

urgencias entre los pediátricos (63,1%); entre los 8 pacientes que aportaron dos episodios, solo 3 tuvieron un sitio de hospitalización diferente en el segundo episodio.

Figura 3. Sitio de hospitalización en Neonatos

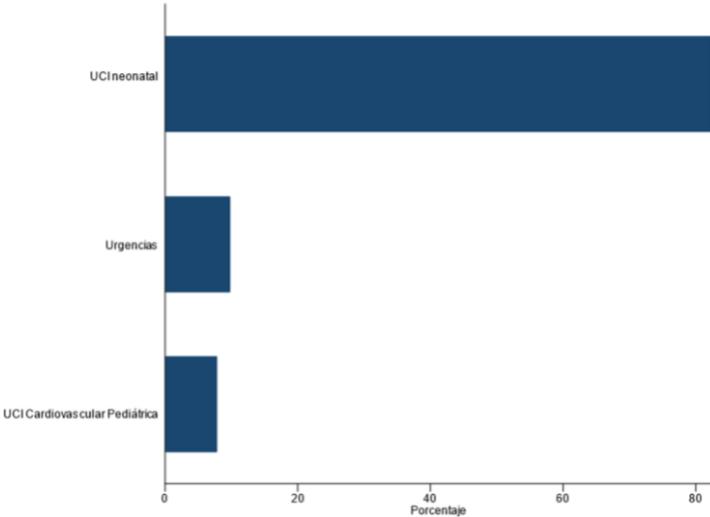
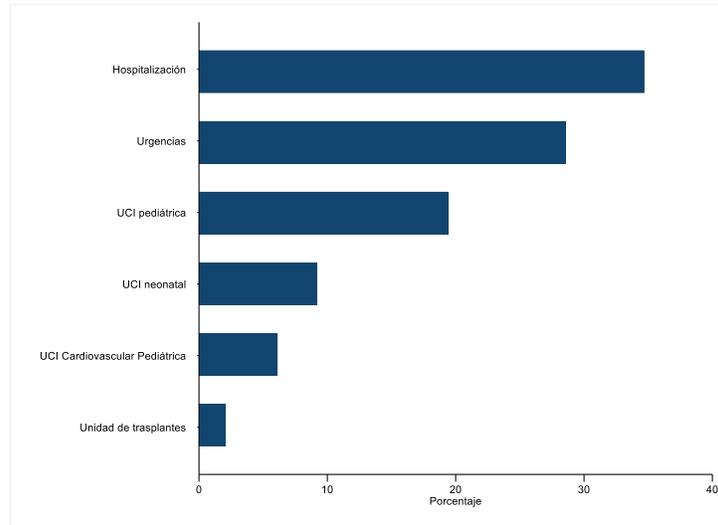


Figura 4. Sitio de hospitalización en pediátricos



La frecuencia de gérmenes identificados por cada método diagnóstico se presenta en la Tabla 9.

Tabla 9. Frecuencia de gérmenes identificados según tipo y método de identificación

Frecuencia de gérmenes Gram positivos y Gram negativos						
n (%)	Neonatos (n=51)		Pediátricos (n=98)		Total (n=149)	
	FilmArray	Hemocultivo	FilmArray	Hemocultivo	FilmArray	Hemocultivo
Gérmenes Gram Positivos						
Aislamiento único	42 (82,4)	41 (80,4)	58 (59,2)	58 (59,2)	100 (67,1)	101 (67,8)
Polimicrobiano	0 (0)	1 (2,0)	4 (4,1)	4 (4,1)	4 (2,7)	5 (3,4)
Enterococcus	5 (11,9)	5 (11,6)	13 (22,4)	10 (17,2)	18 (18,0)	15 (14,9)
Enterococcus spp	5 (100,0)	-	13 (100,0)	-	18 (100,0)	-
VAN-A	0 (0)	-	1 (7,7)	-	1 (5,6)	-
E. faecalis	NI	5 (100,0)	NI	8 (80,0)	NI	13 (86,7)
E. faecium	NI	0 (0)	NI	2 (20,0)	NI	2 (13,3)
Staphylococcus	35 (83,3)	36 (83,7)	37 (63,8)	38 (65,5)	72 (72,0)	74 (73,3)
Staphylococcus spp	34 (97,1)	-	22 (59,5)	-	56 (77,8)	-
S. aureus	1 (2,9)	2 (5,6)	15 (40,5)	18 (47,4)	16 (22,2)	20 (27,0)
SAMS	1 (100,0)	2 (100,0)	6 (40,0)	9 (50,0)	7 (43,8)	11 (55,0)
SAMR	0 (0)	0 (0)	9 (60,0)	9 (50,0)	9 (56,3)	9 (45,0)
S. saprophyticus	NI	1 (2,8)	NI	0 (0)	NI	1 (1,4)
S. epidermidis	NI	28 (77,8)	NI	14 (36,8)	NI	42 (56,8)
S. lugdunensis	NI	1 (2,8)	NI	0 (0)	NI	1 (1,4)
S. hominis	NI	1 (2,8)	NI	5 (13,2)	NI	6 (8,1)
S. haemolyticus	NI	3 (8,3)	NI	1 (2,6)	NI	4 (5,4)
Streptococcus	2 (4,8)	2 (4,7)	8 (13,8)	10 (17,2)	10 (10,0)	12 (11,9)
Streptococcus spp	1 (50,0)	-	5 (62,5)	-	6 (60,0)	-
S. viridans	NI	1 (50,0)	NI	1 (10,0)	NI	2 (16,7)
S. sanguinis	NI	0 (0)	NI	1 (10,0)	NI	1 (8,3)
S. parasanguinis	NI	0 (0)	NI	1 (10,0)	NI	1 (8,3)
S. mitis	NI	0 (0)	NI	4 (40,0)	NI	4 (33,3)
S. pneumoniae	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	1 (10,0)	1 (10,0)	1 (8,3)
S. pyogenes	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	0 (0)	1 (10,0)	0 (0)
S. agalactiae	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (12,5)	1 (10,0)	2 (20,0)	2 (16,7)
S. vestibularis	NI	0 (0)	NI	1 (10,0)	NI	1 (8,3)
Gérmenes Gram Negativos	10 (19,6)	10 (19,6)	47 (48,0)	51 (52,0)	57 (38,3)	61 (40,9)
Aislamiento único	10 (19,6)	10 (100,0)	42 (42,9)	46 (46,9)	52 (34,9)	56 (37,6)
Polimicrobiano	0 (0)	0 (0)	2 (2,0)	2 (2,0)	2 (1,3)	2 (1,3)
Enterobacterias	9 (90,0)	9 (90,0)	41 (87,2)	41 (80,4)	50 (87,7)	50 (82,0)
Enterobacteriaceae	0 (0)	-	3 (7,3)	-	3 (6,0)	-
E. cloacae complex	1 (11,1)	1 (11,1)	3 (7,3)	3 (7,3)	4 (8,0)	4 (8,0)
E. coli	1 (11,1)	1 (11,1)	14 (34,2)	14 (34,2)	15 (30,0)	15 (30,0)
K. oxytoca	0 (0)	0 (0)	3 (7,3)	3 (7,3)	3 (6,0)	3 (6,0)
K. pneumoniae	7 (77,8)	7 (77,8)	13 (31,7)	13 (31,7)	20 (40,0)	20 (40,0)
KPC	0 (0)	0 (0)	1 (7,7)	1 (7,7)	1 (5,0)	1 (5,0)
S. marcescens	0 (0)	0 (0)	4 (9,8)	4 (9,8)	4 (8,0)	4 (8,0)
S. tiphy	NI	0 (0)	NI	1 (2,4)	NI	1 (2,0)
Salmonella group	NI	0 (0)	NI	2 (4,9)	NI	2 (4,0)
Proteus spp	0 (0)	-	1 (2,4)	-	1 (2,0)	-
P. mirabilis	NI	0 (0)	NI	1 (2,4)	NI	1 (2,0)
No Enterobacterias	1 (10,0)	1 (10,0)	6 (12,8)	10 (19,6)	7 (12,3)	11 (18,0)
Bacilos Gram Negativos No fermentadores	0 (0)	0 (0)	5 (83,3)	7 (70,0)	5 (71,4)	7 (63,6)
A. baumannii	0 (0)	0 (0)	2 (40,0)	2 (28,6)	2 (40,0)	2 (28,6)
P. aeruginosa	0 (0)	0 (0)	3 (60,0)	3 (42,9)	3 (60,0)	3 (42,9)
B. capacea	NI	0 (0)	NI	2 (28,6)	NI	2 (28,6)
H. influenzae	1 (100,0)	1 (100,0)	1 (16,7)	1 (10,0)	2 (28,6)	2 (18,2)
R. planticola	NI	0 (0)	NI	1 (10,0)	NI	1 (9,1)
Pantoea	NI	0 (0)	NI	1 (10,0)	NI	1 (9,1)

El HC mostró aislamiento de 101 microorganismos Gram positivos (GP) y 61 Gram negativos (GN) en 67,8% y 40,9% de los episodios infecciosos respectivamente; el FA detectó de estos 100 (67,1%) GP y 57 (38,3%) GN. Entre los neonatos se encontró aislamiento polimicrobiano de gérmenes GP en un paciente, con dos gérmenes aislados en el HC, pero sin reporte de polimicrobiano en el FA; entre los pediátricos se encontraron cuatro aislamientos polimicrobianos, tanto en HC como en FA. En cuanto a los GN, no se encontró ningún aislamiento polimicrobiano entre neonatos, pero si dos entre pediátricos, tanto en el HC como en el FA, uno con dos gérmenes y otro con tres.

En relación específicamente con los gérmenes GP, la familia de *Staphylococcus* fue la más frecuente, con aislamiento en el 73,3% de los HC y detección en el 72% de los cultivos por FA, e igual comportamiento tanto entre neonatos (83,3% y 83,7%, respectivamente) como entre pacientes pediátricos (63,8% y 65,5%, respectivamente). En la identificación por HC, los aislamientos más frecuentes correspondieron a *S. epidermidis* (56,8%) y *S. aureus* (27%), este último con reporte SAMS en 55% de los casos; en el FA el 77,8% correspondieron a *Staphylococcus spp* y el 22,2% a *S. aureus*, entre los cuales solo 43,8% fueron SAMS; *Enterococcus spp* y *Streptococcus spp* fueron identificados en el 14,9% y 11,9% de los HC y en el 18% y 10% de los FA. Adicionalmente dentro de los *Enterococcus spp* detectados en pacientes pediátricos por el FA, uno fue VAN-A (7,7%).

En cuanto a los GN, fueron más frecuentes las enterobacterias, identificadas en el 82% de los HC y el 87,7% de los FA, siendo *K. pneumoniae* el más frecuente en general (40%) con un perfil KPC detectado en el 5%, y seguido de *E. coli*, identificada en 30% de los GN. Entre el grupo de No enterobacterias, los bacilos GN no fermentadores fueron los más frecuentes, 63,6% identificados por HC y 71,4% por FA, seguido de *H. influenzae*, correspondiente a 18,2% y 28,6% respectivamente.

La distribución de gérmenes agrupados, aislados en el HC, correspondió a 60,5% de GP, 35% de GN y 3,8% de GP y GN; sin aislamiento de gérmenes en el 0,6% de los casos. En los pacientes neonatos y pediátricos esta detección agrupada fue respectivamente de 80,8% y 50,5% GP, 17,3% y 43,8% GN y 1,9% y 4,8% GP y GN, sin detección de gérmenes en el 0% y 1%. Esta distribución agrupada de gérmenes detectados por el FA correspondió de manera global, en neonatos y pediátricos respectivamente a 59,6%, 80,4% y 49,5% de GP, 32,1%, 17,7% y 39,1% de GN y 4,5%, 2% y 5,7% de GP y GN; sin aislamiento en 3,9%, 0% y 5,7% de los casos. El acuerdo entre los dos métodos fue de 92,2% con un Kappa de Cohen de 0,85 (Tabla 10).

Tabla 10. Acuerdo entre FilmArray® y hemocultivo

Hemocultivo	FilmArray®				Total
	GP	GN	GP-GN	ND	

GP	90	0	0	2	92
GN	1	47	3	3	54
GP-GN	0	1	4	1	6
SA	0	1	0	0	1
Total	91	49	7	6	153

GP: Gram positivo; GN: Gram negativo; GP-GN: Gram positivo y Gram negativo; SA: Sin aislamiento; ND: No detectado

A continuación, se describe el acuerdo según tipo de germen y familia:

Gram positivos:

De los 12 *Streptococcus spp* aislados por el HC, el FA detectó correctamente 9, un *S. pneumoniae*, dos *S. agalactiae* y 6 *Streptococcus spp*, correspondientes a uno de dos *S. viridans*, un *S. sanguinis*, un *S. parasanguinis*, y tres de cuatro *S. mitis*. El *S. viridans* restante y un *S. vestibularis* no fueron detectados por FA y el *S. mitis* restante fue detectado como *S. pyogenes* por FA (Tabla 11).

Tabla 11. Identificación de *Streptococcus* entre las pruebas

Streptococcus por FilmArray®	Streptococcus por Hemocultivo								Total
	Ninguno	<i>S. viridans</i>	<i>S. sanguinis</i>	<i>S. parasanguinis</i>	<i>S. mitis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>S. vestibularis</i>	
Ninguno	148	1	0	0	0	0	0	1	150
<i>S. pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	1
<i>S. agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	2	0	2
<i>S. pyogenes</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	1
<i>Streptococcus spp</i>	0	1	1	1	3	0	0	0	6
Total	148	2	1	1	4	1	2	1	160

De los 74 *Staphylococcus spp* aislados por el HC, el FA detectó correctamente 63, 14 *S. aureus* y 49 *Staphylococcus spp*, correspondientes a un *S. saprophyticus*, 39 de 42 *S. epidermidis*, un *S. lugdunensis*, 5 de 6 *S. hominis* y tres de cuatro *S. haemolyticus*. No fueron detectados por el FA dos *S. epidermidis*, un *S. hominis*, un *S. haemolyticus* y un *S. aureus*. Un *S. epidermidis* fue identificado como *S. aureus* y cinco *S. aureus* fueron detectados como *Staphylococcus spp*. Además, se detectó por FA un *S. aureus* y dos *Staphylococcus spp* que no fueron aislados por el HC (Tabla 12).

Tabla 12. Identificación de *Staphylococcus* entre las pruebas

Staphylococcus por FilmArray®	Staphylococcus spp. por Hemocultivo							Total
	Ninguno	<i>S. saprophyticus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. hominis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. aureus</i>	
Ninguno	83	0	2	0	1	1	1	88
<i>S. aureus</i>	1	0	1	0	0	0	14	16
<i>Staphylococcus spp</i>	2	1	39	1	5	3	5	56
Total	86	1	42	1	6	4	20	160

De los 15 *Enterococcus spp.* aislados por el HC, 13 *E. faecalis* y dos *E. faecium*, el FA detectó correctamente la totalidad, sin embargo, detectó tres *Enterococcus spp* no aislados por el HC (Tabla 13).

Tabla 13. Identificación de *Enterococcus* entre las pruebas

Enterococcus por FilmArray®	Enterococcus spp. por Hemocultivo			Total
	Ninguno	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	
Ninguno	142	0	0	142
<i>Staphylococcus spp</i>	3	13	2	18
Total	145	13	2	160

Gram negativos:

El HC aisló 50 Enterobacterias, de las cuales el FA identificó 48 correctamente, cuatro *E. cloacae complex*, 14 de 15 *E. coli*, tres *K. oxytoca*, 20 *K. pneumoniae*, cuatro *S. marcescens*, dos *Enterobacteriaceae*, correspondientes a un *S. tiphy* y uno de dos *Salmonella group* y un *Proteus spp*, correspondiente a un *P. mirabilis*. La *E. coli* y el *Salmonella group* restantes no fueron detectados por el FA y en cambio fueron detectados una *E. coli* y una *Enterobacteriaceae* que el HC no aisló (Tabla 14).

De las 11 No Enterobacterias aisladas por el HC, el FA detectó correctamente 7, dos *A. baumannii*, tres *P. aeruginosa* y dos *H. influenzae*. Para las cuatro No Enterobacterias restantes, dos *B. cepacea*, una *R. planticola* y una *Pantoea*, el FA no cuenta con los marcadores moleculares o “primers” correspondientes (Tabla 15).

Tabla 14. Identificación de Enterobacterias entre las pruebas

Enterobacterias por Hemocultivo

Enterobacterias por FilmArray®	Ninguno	<i>E. Cloacae complex</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. marcescens</i>	<i>S. tify</i>	<i>Salmonella Group</i>	<i>P. mirabilis</i>	Total
Ninguno	108	0	1	0	0	0	0	1	0	110
<i>E. Cloacae complex</i>	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4
<i>E. coli</i>	1	0	14	0	0	0	0	0	0	15
<i>K. oxytoca</i>	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3
<i>K. pneumoniae</i>	0	0	0	0	20	0	0	0	0	20
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	0	0	0	0	0	1	1	0	3
<i>S. marcescens</i>	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4
<i>Proteus spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Total	110	4	15	3	20	4	1	2	1	160

Tabla 15. Identificación de No Enterobacterias entre las pruebas

Enterobacterias por FilmArray®	Enterobacterias por Hemocultivo							Total
	Ninguno	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. cepacea</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>R. planticola</i>	<i>Pantoea</i>	
Ninguno	149	0	0	2	0	1	1	153
<i>A. baumannii</i>	0	2	0	0	0	0	0	2
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	3	0	0	0	0	3
<i>H. influenzae</i>	0	0	0	0	2	0	0	2
Total	149	2	3	2	2	1	1	160

En cuanto a la distribución de gérmenes según el sitio de hospitalización, se encontraron entre los pacientes neonatos tres GP y un GN en UCI cardiovascular pediátrica, 34 GP y 8 GN en UCI neonatal y 5 GP y un GN en urgencias, tanto aislados por el HC como detectados por el FA. Entre los pacientes pediátricos se encontraron como gérmenes GP, 16 identificados por HC y 15 por FA en hospitalización, dos identificados por HC y tres por FA en UCI cardiovascular pediátrica, 7 identificados tanto por HC como por FA en UCI neonatal, 13 identificados por HC y 14 por FA en UCI pediátrica, uno identificado tanto por HC como por FA en la unidad de trasplantes y 15 identificados por HC y 14 por FA en urgencias. Como gérmenes GN se encontraron 22 identificados por HC y 20 por FA en hospitalización, cuatro identificados tanto por HC como por FA en UCI cardiovascular pediátrica, dos identificados por HC y uno por FA en UCI neonatal, 6 identificados por HC y 5 por FA en UCI pediátrica, uno identificado tanto por HC como por FA en la unidad de trasplantes y 13 identificados tanto por HC como por FA en urgencias.

Según el origen de la ITS, se encontraron entre los neonatos 32 gérmenes GP de origen

hospitalario y 10 de origen comunitario, y 9 gérmenes GN de origen hospitalario y uno de origen comunitario. Entre los pediátricos se encontraron 34 gérmenes GP por HC y 35 por FA de origen hospitalario y 20 por HC y 19 por FA de origen comunitario, así como 33 GN por HC y 30 por FA de origen hospitalario y 15 por HC y 14 por FA de origen comunitario. En total, de todos los episodios infecciosos, las ITS de origen hospitalario correspondieron al 69,8%, 80,4% en neonatos y 64,3% en pediátricos, y de origen comunitario al 30,2%, 19,6% en neonatos y 35,7% en pediátricos.

En cuanto a la terapia antibiótica, se observó uso de vancomicina en el 40,9% de los pacientes con uso adecuado reportado en el 98,4%; entre los neonatos, el uso de vancomicina se dio en el 52,9%, en todos de manera adecuada y entre los pediátricos, en el 37,7%, 97,1% de manera adecuada. Las demás terapias se describen en la Tabla 16. Se encontró en general modificación de la terapia antibiótica por FA en 32,9% de los episodios infecciosos, principalmente en el manejo de GP (61,2%). La modificación de la terapia posterior al HC se observó en el 20,8% de las infecciones, también en su mayoría en el manejo de los GP (51,6%). En ocho pacientes (5,4%), se modificó la terapia antibiótica tanto después de FA como después del HC.

Tabla 16. Caracterización de la terapia antibiótica según germen identificado por cada prueba

Terapia antibiótica según germen identificado por cada prueba									
n (%)	Piperacilina tazobactam		Cefalosporinas 3° y 4° generación				Carbapenémicos post-FA	Cambio antibiótico	
	FA	HC	Cefepime		Ceftriaxona		Meropenem	FA	HC
			FA	HC	FA	HC			
Total	18 (12,1)		24 (16,1)		11 (7,4)		24 (16,1)	49 (32,9)	31 (20,8)
Gram Positivos	6 (33,3)	6 (33,3)	11 (45,8)	11 (45,8)	4 (36,4)	4 (36,4)	4 (16,7)	30 (61,2)	16 (51,6)
Gram Negativos	9 (50,0)	11 (61,1)	12 (50,0)	12 (50,0)	5 (45,5)	5 (45,5)	16 (66,7)	14 (28,6)	14 (45,2)
Gram Positivo y Gram Negativo	2 (11,1)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (8,3)	5 (10,2)	1 (3,2)
No detectado/Sin aislamiento	1 (5,6)	0 (0)	1 (4,2)	1 (4,2)	1 (9,1)	1 (9,1)	2 (8,3)	0 (0)	0 (0)

FA: FilmArray; HC: Hemocultivo

El 56,4% de los pacientes requirieron uso de catéter venoso, 72,6% entre neonatos y 47,9% entre pediátricos. En total, 87,3% de los episodios infecciosos requirieron interconsulta a infectología pediátrica, 96,1% entre neonatos y 82,7% entre pediátricos.

En relación con los desenlaces clínicos, se encontró una estancia hospitalaria general mediana de 32 días (RIC 18-66). Desde la fecha de reporte del FA hasta el egreso hospitalario, el tiempo mediano fue de 27 días (RIC 12-50), 36 días (RIC 40-50) entre los neonatos y 26 días (RIC 12-48) entre los pediátricos. El 10,1% de los pacientes requirieron ingreso a UCI, con una estancia mediana de 9 días (RIC 6-14). El 14,1% de los pacientes fallecieron y el tiempo a la muerte mediano, desde la fecha de reporte del FA, fue de 19 días (RIC 12-41). No se encontraron diferencias significativas entre el tiempo a egreso hospitalario, el tiempo a egreso de UCI y el tiempo a muerte, desde la fecha del FA y desde la fecha del HC, debido a que el tiempo mediano entre el reporte de las dos pruebas fue de 2 días (RIC 1-2), con un máximo de 5 días.

Tabla 17. Desenlaces clínicos por tipo de paciente

<i>Med (RIC), días</i>	Neonatos (n=49)	Pediátricos (n=92)	Total
Estancia hospitalaria	46,0 (22-79)	31,5 (16-59)	32,0 (18-66)
Tiempo al egreso	36,0 (40-50)	26,0 (12-48)	27,0 (12-50)
Requerimiento UCI, n (%)	3,0 (5,9)	12,0 (12,2)	15,0 (10,1)
Tiempo al ingreso a UCI	0,0 (0-0)	1,0 (0-1)	0,0 (0-1)
Estancia en UCI	14,0 (6-16)	8,5 (5,5-13)	9,0 (6-14)
Muerte, n (%)	8,0 (15,7)	13,0 (13,3)	21,0 (14,1)
Tiempo a la muerte	20,0 (13-43,5)	18,0 (12-39)	19,0 (12-41)

13. Discusión

Las infecciones del torrente sanguíneo en población pediátrica son potencialmente mortales, por lo que el tratamiento antibiótico inmediato y adecuado es el objetivo principal al momento de identificar los diferentes gérmenes (1,2), siendo cada día más relevante el uso de métodos diagnósticos no solo efectivos sino rápidos. El creciente interés en optimizar el diagnóstico y el tratamiento de las ITS en población pediátrica se enfoca en ofrecer terapia antibiótica dirigida y disminuir el tiempo de la terapia empírica (2), para a su vez lograr mejores desenlaces.

Como método tradicional empleado para la identificación de gérmenes se encuentran las pruebas fenotípicas, las cuales requieren de mínimo 48 horas para arrojar resultados finales, en contraste con las más recientes pruebas rápidas moleculares, que disminuyen este tiempo a una hora en promedio (4,5), permitiendo así menor prolongación de la terapia empírica e inicio de manejo adecuado más temprano. La recomendación entonces es el uso conjunto de pruebas rápidas moleculares con pruebas fenotípicas, de modo que se logre una combinación diagnóstica efectiva y oportuna (9,31).

El presente estudio fue realizado en una institución de Bogotá de IV nivel, especializada en el manejo de enfermedad cardiovascular y de alta complejidad en población pediátrica, en la cual se realizan rutinariamente pruebas rápidas moleculares, toda vez que se cuente con un resultado inicial de hemocultivo positivo según las guías institucionales (27).

Los pacientes incluidos fueron principalmente neonatos, representando cerca del 35% de la muestra, en su mayoría prematuros con <35 semanas (Tabla 8) y todos con presencia de sepsis neonatal tardía como episodio infeccioso. El perfil de infección en ellos fue predominantemente por Gram positivos como causa de la ITS (84,3%) siendo *S. epidermidis* el germen que más se aisló (77,8%). Esto concuerda con los resultados de diferentes series de casos de neonatos que han sugerido a los estafilococos CoNS como causa principal de sepsis tardía en neonatos hospitalizados, mostrando incidencias entre 53,2%-77,9% (32).

En cuanto a gérmenes Gram negativos se encontró que fue la causa de bacteriemia en 19,6% de los episodios infecciosos, el principal germen aislado fue *K. pneumoniae* con el 77,8% de las

ITS (Tabla 9), también en concordancia con los datos publicados por Dong y cols. con *Klebsiella* spp como una de las principales especies causantes de ITS en sepsis neonatal tardía (32). Sin embargo, cabe mencionar que la institución en donde se realizó el presente estudio es un centro de referencia para pacientes con prematuridad, cardiopatía, patologías gastrointestinales complejas, asfixia perinatal, entre otras, razón por la cual la mayoría de los episodios de ITS que se registran corresponden a sepsis tardías.

En la población pediátrica, es importante entender que la institución de estudio es centro de referencia para múltiples patologías, llamando la atención el perfil de comorbilidad, evidenciando que más de la mitad de los pacientes cursaban con al menos una patología, siendo la cardiopatía y el cáncer las más comunes, con 28,3% y 10,9% respectivamente, y del último grupo la leucemia linfocítica aguda el tipo de malignidad hematológica más frecuente (60%). Además, se estudiaron pacientes con trasplante de órgano sólido, tanto hepático como renal, confiriendo así un estatus especial a nuestra muestra pediátrica en relación con las ITS analizadas.

En relación con la etiología de las ITS en población pediátrica, se reportan porcentajes de alrededor del 72% de origen por Gram positivos, 22% por Gram negativos y 5% por *Cándida* spp (18), siendo particularmente similar a lo identificado en la presente serie de casos para ITS por GP (67,8%) pero mayor en relación con el origen por GN (40,9%), probablemente debido precisamente al alto número de pacientes oncológicos y con trasplante de órgano sólido, en quienes existe mayor riesgo de sepsis por GN asociados a translocación bacteriana; los aislamientos de hongos no fueron analizados en nuestro estudio (Tabla 9).

En cuanto a los episodios de ITS causados por *S. aureus* la evidencia es controversial. Arias y cols. en una publicación reciente compararon las infecciones del torrente sanguíneo por SAMR y SAMS en adultos de 24 hospitales latinoamericanos, encontrando resistencia a la meticilina en el 45%, con variaciones regionales importantes; en Colombia se documentó 22% de SAMR (33). De otra parte, el Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS), en su informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) del año 2018, informó que en UCI pediátrica y en UCI neonatal el porcentaje de SAMR fue de 41,1% (34). En nuestro estudio se tuvieron en cuenta

ITS comunitarias e intrahospitalarias, encontrando que el 27% de aislamientos de GP correspondió a *S. aureus*, de los cuales el 45% fue SAMR, datos similares en relación con la población adulta latinoamericana global un poco más altos con respecto a la publicación mencionada para Colombia, y más cercanos al informe del INS para la población de UCI neonatal y pediátrica. Sin embargo, cabe mencionar que en nuestro estudio no se determinó si las infecciones de origen hospitalario estaban asociadas al cuidado de la salud por fallas en la atención o por las comorbilidades de los pacientes.

De manera general, encontramos ITS de origen hospitalario más frecuente en los neonatos en relación con pacientes pediátricos y con el porcentaje global (80,4% Vs. 64,3% y 69,8% respectivamente) y de manera inversa, ITS de origen comunitario fueron más frecuentes entre los pacientes pediátricos (35,7% Vs. 19,6% en neonatos y 30,2% global). Un porcentaje mayor de ITS de origen comunitario (46%) fue reportado por Larru y cols. (18), y aunque estos datos corresponden a una muestra significativamente mayor de un hospital de EEUU, la consideración de que nuestra institución de estudio es una entidad de IV nivel y de reconocimiento internacional, en donde se atienden pacientes de países vecinos, revela la necesidad de generar cuestionamientos acerca de las infecciones de origen hospitalario y la determinación de aquellas que realmente corresponden a IAAS, en nuestro país.

Respecto a la resistencia a carbapenémicos, Colombia ha sido considerado como país endémico para producción de carbapenemasas (35). El informe del INS mostró que en UCI pediátrica la producción de carbapenemasas fue de 16%, 4,9% en UCI neonatal y 9,1% en el servicio de hospitalización pediátrica (34). En nuestro estudio solo un paciente pediátrico tuvo aislamientos de *K. pneumoniae* productor de KPC, correspondiendo al 5% de los aislamientos de este germen (Tabla 9), lo que muestra que, a pesar del alto porcentaje de comorbilidad, en general el porcentaje de carbapenemasas es muy inferior; en población neonatal no se encontraron aislamientos productores KPC durante el periodo de estudio. Sin embargo, está claro que el informe del INS recoge datos de instituciones de todo el país, por lo que se esperan variaciones dadas no solo por la epidemiología de ITS en cada escenario y la frecuencia de comorbilidades, sino también por condiciones sociales que podrían estar asociados a factores de riesgo de sepsis como desnutrición, enfermedades de origen respiratorio, gastrointestinal o vacunación incompleta.

Los diferentes beneficios del uso conjunto de pruebas rápida moleculares y fenotípicas ha sido ampliamente descrito en la literatura. En relación con el tiempo de acceso a los resultados, series pediátricas como la de Vessenmeyer y cols. muestran que la PCR se desempeñó significativamente más rápido que el valor basal ($p < 0,001$) para realizar el diagnóstico en GN (8). La duración del uso de vancomicina para los estafilococos CoNS fue menor con el uso de PCR, con una media de 31 h en el período de referencia (uso de métodos fenotípicos) y 14 h con el uso de PCR. Para la bacteriemia por SAMS, el uso de vancomicina disminuyó significativamente con el uso de PCR (32% de los pacientes frente a 64% al periodo donde se usaron métodos fenotípicos tradicionales) y no hubo diferencia en el uso o la duración de la terapia gramnegativa de amplio espectro. En nuestro estudio, aunque no se contempló la medición de los tiempos en tratamiento empírico y dirigido, ni la duración del manejo con cada antibiótico, se obtuvo un tiempo mediano transcurrido entre el reporte de FilmArray® y el del hemocultivo de 2 días, lo que en la práctica clínica tiene implicaciones importantes, especialmente en el manejo de una ITS en niños con alta frecuencia de comorbilidades, pero que en términos de medición de desenlaces no permite encontrar diferencias sin poder establecerse claramente el rol de las comorbilidades en dichos desenlaces.

En la cohorte de Ray y cols. los resultados de FA influyeron en el manejo clínico del 54% de los casos revisados y se produjeron cambios en el 53% de las infecciones con Gram positivos y en el 37% de las infecciones por Gram negativos (21). En nuestro estudio se encontró en general modificación de la terapia antibiótica por FA en 32,9% de los episodios infecciosos (Tabla 16) y ajustes en la terapia en el manejo del 61,2% de GP y del 28,6% de los GN, porcentaje importante que puede estar asociado con los ajustes a la terapia empírica, una vez se conoció la identificación de germen por FA, lo que ratifica el beneficio de sumar al proceso diagnóstico el uso de pruebas rápidas moleculares. Debido al carácter del estudio, no es posible determinar el impacto en costos de la terapia antibiótica ajustada oportunamente ni los efectos colaterales en eventos como infecciones fúngicas derivadas.

Respecto al tratamiento antibiótico en particular, se usó vancomicina en 40,9% de los pacientes, con uso adecuado según las GPC (26,27) en el 98,4%. En cuanto a la terapia antibiótica con

piperacilina tazobactam, carbapenémicos post-FilmArray® y cefalosporinas de 3 y 4 generación, se encontró que la piperacilina tazobactam se usó en 12,1%, cefepime en 16,1%, ceftriaxona en 7,4% y Meropenem en 16,1% (Tabla 16). Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y los carbapenémicos tienen un espectro que está especialmente dirigido a GN; en esta cohorte la terapia fue dirigida principalmente para infecciones por GN e ITS polimicrobiana y en un porcentaje menor se usó en aislamientos con identificación final de GP, lo que puede sugerir que se sospechaba en este grupo de pacientes un probable foco por GN, sin que se haya analizado si se derivaron cambios en el espectro de estas terapias con reporte final de FA y HC.

En cuanto al manejo con piperacilina/tazobactam, este tiene un espectro que puede dar cubrimiento a GP como SAMS y *E. faecalis* y a GN como *P. aeruginosa* y enterobacterias sensibles; su uso predominó en GN y GP sin que se haya especificado la comorbilidad que presentaba el paciente para la selección de la terapia empírica o los ajustes finales posterior a la identificación final del germen. De acuerdo con estos resultados es importante obtener nuevos datos que ofrezcan información sobre la sensibilidad de gérmenes GN y determinar si hay uso adecuado de acuerdo con el aislamiento final y el espectro antibiótico.

En relación con el acuerdo entre las pruebas se encuentran resultados variables y la literatura es escasa en población pediátrica en particular. Carlease y cols. analizaron 69 episodios de bacteriemia en niños con cáncer encontrando un 78,2% de acuerdo entre los métodos fenotípicos y moleculares en la identificación final de especies. Esta cohorte correspondió a episodios de ITS monomicrobiana en pacientes pediátricos con cáncer, en quienes se usó como método diagnóstico el sistema BACTEC para hemocultivos y Phoenix system para la identificación final, sin especificar si la prueba de identificación rápida correspondió a FilmArray® (36). Diferencias entre las tecnologías, y específicamente el uso de FilmArray® como prueba de PCR multiplex, podría estar relacionado con algunas diferencias en los resultados.

Una cohorte de Rand y cols. evaluó la precisión y el rendimiento del sistema FilmArray® para identificar aislamientos bacterianos de 161 frascos de hemocultivo positivos, encontrando que el FilmArray® identificó correctamente el 98% para el género y 100% para el nivel de

especie/complejo, mientras que en el 12% no proporcionó identificación; estos datos concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio donde el acuerdo en identificación final de especie es de 92,2%, con un Kappa de Cohen de 0,85 (Tabla 10), porcentaje de acuerdo alto que otorga confianza en la prueba de FilmArray®.

Vale la pena sin embargo la pena, cuestionar algunos hallazgos particulares en relación con este acuerdo, que pueden tener implicaciones en la toma de decisiones sobre el manejo antibiótico. De manera concreta, el acuerdo en la identificación de gérmenes entre las pruebas fue menor dentro de la familia *Staphylococcus*, donde FA no logró detección en 5 de 74 aislamientos, incluyendo un *S. aureus*, además de otros cuatro que identificó como *Staphylococcus spp* a pesar de contar con el “primer” específico. Dentro de la familia de *Streptococcus* un aislamiento *S. mitis* fue detectado como *S. pyogenes* por FA, lo que puede estar relacionado con semejanzas estructurales en *Streptococcus spp*, evidenciando una vez más la limitación conocida de FA en relación con la no disponibilidad de primers específicos para varias especies. Entre los GN el acuerdo fue bueno, perdiendo 2 de 50 detecciones, un *E. coli* y una *Salmonella* en particular entre las enterobacterias, y cuatro de 11 entre las No enterobacterias, para los cuales FA no dispone de los primers específicos.

De otra parte, algunos aislamientos fueron detectados por FA, pero no identificados por el hemocultivo final, específicamente tres *Staphylococcus*, tres *Enterococcus* y dos enterobacterias. El rendimiento de los HC puede verse afectado entre otros, por factores relacionados con la técnica en la toma de muestras, por el volumen de sangre inoculado, por manejo antibiótico previo, pudiendo generarse la alerta de crecimiento en el medio líquido por el sistema utilizado, pero sin que fuese suficiente para que pudiese realizar un aislamiento final de especie en cultivos en medio sólido.

El reconocimiento del juicio clínico, como un apoyo adicional en el proceso diagnóstico, por Infectología Pediátrica o su equivalente institucional y en particular frente a las diferentes limitaciones conocidas, es de vital importancia, entendiendo el verdadero valor que se debe conceder a la identificación por FA y su asociación con múltiples factores del paciente, tales como sus comorbilidades, el cuadro con el que cursa y los antecedentes, información que sumada puede mejorar el rendimiento del conjunto diagnóstico. La prueba FilmArray® para el

diagnóstico de ITS en pediatría entonces debe realizarse en conjunto con los métodos fenotipos tradicionales como se indica en la GPC institucional y en la literatura, considerando sus potenciales limitaciones en la identificación de algunas especies y de genes de resistencia (3).

En cuanto a desenlaces clínicos se encontró una estancia hospitalaria general mediana de 32 días (RIC 18-66). Desde la fecha de reporte del FA hasta el egreso hospitalario, el tiempo mediano fue de 27 días (RIC 12-50), 36 días (RIC 40-50) entre los neonatos y 26 días (RIC 12-48) entre los pediátricos, tiempo mayor al reportado en la serie reportada por Messacar y cols. de 9,2 días desde el reporte del hemocultivo positivo (7). Estas diferencias pueden estar en relación con la complejidad y comorbilidades de la población descrita en nuestro estudio o en condiciones sociales no consideradas. El 10,1% de los pacientes requirieron ingreso a UCI, 12% de los pacientes pediátricos y 5,9% de los neonatos, porcentaje menor en relación con la revisión de Veessenmeyer y cols. donde el 20% de los pacientes requirieron ingreso a UCI (cardiovascular o pediátrica) y el 12% a UCI neonatal (8).

La mortalidad en nuestro estudio fue alta (14,1%), en relación con lo esperado y con publicaciones de pediatría en general, que han reportado una mortalidad del 4% (7), sin embargo en esta publicación no se menciona el perfil de comorbilidad de los pacientes, en contraste con el alto porcentaje de patologías descritas en nuestros pacientes.

Como fortalezas del estudio se resalta el exhaustivo control de calidad de la información, que se realizó en todas las etapas de manejo de datos, desde el formulario de recolección de datos hasta el análisis de estos. En cuanto a las limitaciones se considera que no incluir variables adicionales para la población neonatal y con enfermedad cardiovascular limitó las conclusiones, especialmente por el riesgo diferencial entre ellos.

Los resultados obtenidos son de especial interés dado que ponen en evidencia la epidemiología de las ITS en población pediátrica colombiana, datos inexplorados hasta hoy en nuestro conocimiento, que además pueden soportar modificaciones en las guías de manejo en relación con el uso de pruebas rápidas moleculares como método diagnóstico, además de poner en evidencia la importancia de caracterizar las ITS en poblaciones con patologías de origen cardiovascular y cáncer y, considerar otros factores tales como retraso en trámites de egreso,

espera para programación de trasplante, costos derivados en terapia antibiótica, entre otros.

14. Conclusiones

1. El porcentaje de ITS presentados en población neonatal fue inesperadamente alto, pero así mismo, el uso de pruebas rápidas moleculares como apoyo diagnóstico en esta población, lo que refleja el cada vez mayor uso de estas pruebas en la práctica clínica pediátrica.
2. Se encontró un alto porcentaje de infecciones de origen intrahospitalario, poniendo en evidencia la necesidad de estudios adicionales para determinar cuáles de estas infecciones son asociadas al cuidado de la salud (IASS) en la institución.
3. Al describir la terapia antibiótica de acuerdo con el grupo de germen se encontró un porcentaje importante de uso de AB para GN de amplio espectro, sugiriendo la necesidad de estudios adicionales institucionales que describan el uso de terapia antibiótica de acuerdo con el mecanismo de resistencia en GN.
4. Se encontró un porcentaje importante de cambio en la terapia antibiótica con el resultado de FA, sin embargo, no se estudió el tipo de cambio ni si este implicó aumento o disminución en el espectro AB.
5. El acuerdo entre el FilmArray y el hemocultivo fue alto, otorgando mayor confianza en sus resultados hacia el cambio de la terapia empírica, sin dejar de ser importantes los diferentes errores en la detección que ratifican la necesidad de integrar clínicamente toda la información diagnóstica.

15. Referencias

1. Maurer FP, Christner M, Hentschke M, Rohde H. Advances in Rapid Identification and Susceptibility Testing of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory: Implications for Patient Care and Antimicrobial Stewardship Programs. *Infect Dis Rep.* 2017 Mar;9(1):6839.
2. Sinha M, Jupe J, Mack H, Coleman TP, Lawrence SM, Fraley SI. Emerging Technologies for Molecular Diagnosis of Sepsis. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2).
3. Florio W, Morici P, Ghelardi E, Barnini S, Lupetti A. Recent advances in the microbiological diagnosis of bloodstream infections. *Crit Rev Microbiol.* 2018 May;44(3):351–70.
4. Timbrook TT, Spivak ES, Hanson KE. Current and Future Opportunities for Rapid Diagnostics in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am.* 2018 Sep;102(5):899–911.
5. Kothari A, Morgan M, Haake DA. Emerging technologies for rapid identification of bloodstream pathogens. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul;59(2):272–8.
6. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Butler BM, Giglio PG, Rand KH. Clinical and economic impact of antimicrobial stewardship interventions with the FilmArray blood culture identification panel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(2):159–64.
7. Messacar K, Hurst AL, Child J, Campbell K, Palmer C, Hamilton S, et al. Clinical Impact and Provider Acceptability of Real-Time Antimicrobial Stewardship Decision Support for Rapid Diagnostics in Children With Positive Blood Culture Results. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017 Sep;6(3):267–74.
8. Veessenmeyer AF, Olson JA, Hersh AL, Stockmann C, Korgenski K, Thorell EA, et al. A Retrospective Study of the Impact of Rapid Diagnostic Testing on Time to Pathogen Identification and Antibiotic Use for Children with Positive Blood Cultures. *Infect Dis Ther.* 2016;5(4):555–70.
9. Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC, et al. Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Suppl 3:S139–70.
10. Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(4):313–22.
11. MacVane SH, Nolte FS. Benefits of Adding a Rapid PCR-Based Blood Culture Identification Panel to an Established Antimicrobial Stewardship Program. *J Clin Microbiol.* 2016 Oct;54(10):2455–63.
12. Bou G, Fernández-Olmos A, García C, Sáez-Nieto JA, Valdezate S. Métodos de identificación bacteriana en el laboratorio de microbiología. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(8):601–8.
13. Vardakas KZ, Anifantaki FI, Trigkidis KK, Falagas ME. Rapid molecular diagnostic tests in patients with bacteremia: evaluation of their impact on decision making and clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Nov;34(11):2149–60.
14. Wenzler E, Wong JR, Goff DA, Jankowski CA, Bauer KA. Controversies in Antimicrobial Stewardship: Focus on New Rapid Diagnostic Technologies and Antimicrobials. *Antibiot (Basel, Switzerland).* 2016;5(1).
15. Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect.* 2014 Sep;69(3):216–25.
16. Nagel JL, Huang AM, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Lassiter J, et al. Impact of

- antimicrobial stewardship intervention on coagulase-negative *Staphylococcus* blood cultures in conjunction with rapid diagnostic testing. *J Clin Microbiol.* 2014;52(8):2849–54.
17. Tseng AS, Kasule SN, Rice F, Mi L, Chan L, Seville MT, et al. Is It Actionable? An Evaluation of the Rapid PCR-Based Blood Culture Identification Panel on the Management of Gram-Positive and Gram-Negative Blood Stream Infections. *Open forum Infect Dis.* 2018;5(12):ofy308.
 18. Larru B, Gong W, Vendetti N, Sullivan K V, Localio R, Zaoutis TE, et al. Bloodstream Infections in Hospitalized Children: Epidemiology and Antimicrobial Susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 May;35(5):507–10.
 19. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(9):1073–88.
 20. Vásquez Hoyos P, Soto F, Pinzón D, González D, Peña C. Caracterización de pacientes pediátricos con hemocultivos positivos del servicio de cuidado intensivo pediátrico del Hospital San José Bogotá, abril 2012 a 2017. *Infectio.* 2019;23(2):183–8.
 21. Ray STJ, Drew RJ, Hardiman F, Pizer B, Riordan A. Rapid Identification of Microorganisms by FilmArray Blood Culture Identification Panel Improves Clinical Management in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(5):e134--e138.
 22. Maldonado ME, Acuña M, Álvarez AM, Avilés CL, de la Maza V, Salgado C, 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 infectología.* 2018;35(2):140–6.
 23. Cifuentes Y, Ruiz A, Leal A, Muñoz L, Herrera M, Jiménez L. Perfil microbiológico de aislamientos en unidades neonatales en un hospital de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Rev Salud pública.* 2005;7:191–200.
 24. Marco F. Métodos moleculares para el diagnóstico de septicemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(9):586–92.
 25. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, 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. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6):813–6.
 26. Kimberlin DW. Red Book: 2018-2021 report of the committee on infectious diseases. American academy of pediatrics; 2018.
 27. Fundación Cardioinfantil. Guías Clínicas de bacteremia asociada a catéter intravascular. Código: M-01-03-A-001. 2018.
 28. Manzini JL. Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. *Acta Bioeth.* 2000;6(2):321–34.
 29. Comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento. Informe Belmont. Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. Com Nac para la protección los sujetos humanos Investig biomédica y del comportamiento USA. 1979;18.
 30. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución 8430 de 1993, Octubre 4, por la cual se establecen las normas científico técnicas y administrativas para la investigación en salud. Ministerio de salud; 1993.
 31. Coronell-Rodríguez W, Arteta-Acosta C, Dueñas-Castell C. Interpretive Reading of the Antibioqram: A Tool for Clinical Practice. In: *Sepsis.* Springer; 2018. p. 95–115.
 32. Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 May;100(3):F257-63.

33. Arias CA, Reyes J, Carvajal LP, Rincon S, Diaz L, Panesso D, et al. A prospective cohort multicenter study of molecular epidemiology and phylogenomics of *Staphylococcus aureus* bacteremia in nine Latin American countries. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(10).
34. Instituto Nacional de Salud. Dirección de Redes en Salud Pública. Informe de resultados de la vigilancia por laboratorio de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) 2018 [Internet]. Bogotá, Colombia.; 2019. Available from: [https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin de laboratorio/Informe-vigilancia-por-laboratorio-resistencia-antimicrobiana-y-whonet-IAAS-2018.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Informe-vigilancia-por-laboratorio-resistencia-antimicrobiana-y-whonet-IAAS-2018.pdf)
35. Ovalle MV, Saavedra SY, González MN, Hidalgo AM, Duarte C, Beltrán M. Resultados de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana de enterobacterias y bacilos Gram negativos no fermentadores en infecciones asociadas a la atención de salud, Colombia, 2012-2014. *Biomédica.* 2017;37(4):473–85.
36. Carlesse F, Cappellano P, Quiles MG, Menezes LC, Petrilli AS, Pignatari AC. Clinical relevance of molecular identification of microorganisms and detection of antimicrobial resistance genes in bloodstream infections of paediatric cancer patients. *BMC Infect Dis.* 2016 Sep 1;16(1).

16. Anexos

16.1. Anexos 1. Formato de reporte de caso (FRC)

FilmArray® en población pediátrica FCI

El presente formulario corresponde al formato de recolección de caso (FRC) del estudio "Experiencia en un hospital de cuarto nivel de Bogotá en la implementación de la prueba de identificación rápida de microorganismos FilmArray® en población pediátrica". Toda la información registrada es confidencial.

***Obligatorio**

1. No. Historia Clínica *

2. Iniciales del nombre *

Las iniciales corresponden a las primeras letras de los dos nombres y el apellido. En caso de no haber segundo nombre se usará un guión.
Ejemplo Andrea Paola Amezcuita (APA) - Andrea Amezcuita (A-A)

3. Fecha de nacimiento *

Ejemplo: 15 de diciembre de 2012

4. Neonato *

Marca solo un óvalo.

SI

NO

Neonatos

5. Semanas de gestación al nacimiento *

Diligenciar solo en caso de neonatos

6. Edad neonatos *

En días cumplidos

No neonatos

7. Edad *

En meses cumplidos

Información general

8. Sexo *

Marca solo un óvalo.

Hombre

Mujer

9. Aseguradora - EPS *

10. Cardiopatía *

Marca solo un óvalo.

SI

NO

11. Enfermedad Renal Crónica *

Marca solo un óvalo.

SI

NO

12. Trasplante renal *

Marca solo un óvalo.

SI

NO

13. Trasplante hepático *

Marca solo un óvalo.

SI

NO

14. ¿Paciente oncológico? *

Marca solo un óvalo.

SI

NO

En pacientes oncológicos

15. Tipo de tumor *

Marca solo un óvalo.

LLA

Tumor de órgano sólido

16. Neutrófilos *

FilmArray®

17. Fecha de reporte positivo de FilmArray® *

Ejemplo: 15 de diciembre de 2012

18. Sitio de hospitalización al momento de la toma de FilmArray® *

Marca solo un óvalo.

- Urgencias
- UCI neonatal
- UCI pediátrica
- UCI Cardiovascular Pediátrica
- Hospitalización
- Unidad de trasplantes

19. Germen identificado *

Selecciona todos los que correspondan.

- Gram positivo
- Gram negativo

20. Gram positivos por FilmArray®

Selecciona todos los que correspondan.

- Enterococcus
- Listeria monocytogenes
- Staphylococcus aureus
- Streptococcus agalactiae
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes
- Staphylococcus spp
- MecA

21. SAMS por FilmArray® *

Marca solo un óvalo.

- SI
- NO

22. **SAMR por FilmArray® ***

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

23. **Fecha de reporte de hemocultivo ***

Ejemplo: 15 de diciembre de 2012

24. **Gram positivos por hemocultivo**

Selecciona todos los que correspondan.

- Enterococcus
 Listeria monocytogenes
 Staphylococcus aureus
 Streptococcus agalactiae
 Streptococcus pneumoniae
 Streptococcus pyogenes
 Otro: _____

25. **SAMS por hemocultivo ***

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

26. **SAMR por hemocultivo ***

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

27. **Gram negativos por FilmArray®**

Selecciona todos los que correspondan.

- Escherichia coli
 Enterobacter cloacae complex
 Klebsiella oxytoca
 Klebsiella pneumoniae
 Serratia marcescens
 Proteus spp.
 Acinetobacter baumannii
 Haemophilus influenzae
 Neisseria meningitidis
 Pseudomonas aeruginosa

28. KPC en FilmArray® *

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

29. Gram negativos por hemocultivo

Selecciona todos los que correspondan.

- Escherichia coli
 Enterobacter cloacae complex
 Klebsiella oxytoca
 Klebsiella pneumoniae
 Serratia marcescens
 Proteus spp.
 Acinetobacter baumannii
 Haemophilus influenzae
 Neisseria meningitidis
 Pseudomonas aeruginosa
 Otro: _____

30. KPC en hemocultivo *

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

31. Cambio antibiótico con FilmArray® *

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

32. Cambio antibiótico con hemocultivo *

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

33. Uso adecuado de vancomicina *

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO
 No uso

34. Uso de piperacilina tazobactam *

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

35. Carbapenémicos post-FilmArray® *

Marca solo un óvalo.

- Meropenem
 Ertapenem
 Ninguno

36. Cefalosporinas 3º y 4º generación *

Marca solo un óvalo.

- Ceftriaxona
 Ceftazidime
 Cefepime
 Ninguno

37. Catéter Venoso *

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

38. Días de estancia hospitalaria *

39. Fecha de egreso hospitalario

Ejemplo: 15 de diciembre de 2012

40. Requerimiento de ingreso a UCI *

Marca solo un óvalo.

- SI
 NO

UCI

41. Fecha de ingreso a UCI

Ejemplo: 15 de diciembre de 2012

42. Días de estancia en UCI

43. Fecha de egreso de UCI

Ejemplo: 15 de diciembre de 2012

Desenlaces

44. Muerte *

Marca solo un óvalo.

SI

NO

45. Fecha de muerte

Ejemplo: 15 de diciembre de 2012

46. Interconsulta a Infectología Pediátrica *

Marca solo un óvalo.

SI

NO

47. ITS Comunidad *

Marca solo un óvalo.

SI

NO

48. ITS Hospitalaria *

Marca solo un óvalo.

SI

NO