

Perfil microbiológico en pacientes con mieloma múltiple que presentaron neutropenia febril durante trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos: descripción de una serie de casos

Microbiological profile in patients with multiple myeloma who developed febrile neutropenia during autologous hematopoietic stem cell transplantation

» Guillermo Andrés Herrera Rueda MD. Esp.¹



» Deisy Johana Herrera Blandón. MD.¹

» Kevin Saldarriaga Bedoya.²



» Angélica Cardona Molina.³



» Amado José Karduss Urueta. MD. Esp.¹

¹ Instituto de Cancerología Las Américas AUNA. Medellín, Colombia.

² Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Fundación Ideas AUNA. Medellín, Colombia.

Recibido el 14 de diciembre de 2022; aceptado el 27 de febrero de 2023

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.500>

Resumen

Las unidades de trasplante de precursores hematopoyéticos deben conocer su perfil epidemiológico con el fin de ajustar los protocolos de antibiótico en neutropenia febril. **Objetivo:** describir los aislamientos microbiológicos relacionados con los eventos de neutropenia febril de una serie de casos de pacientes con mieloma múltiple durante la hospitalización por trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos. **Métodos:** se realizó un análisis descriptivo de datos retrospectivos de una serie de 62 pacientes con neutropenia febril, hospitalizados por trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos durante el periodo comprendido entre el 1° de enero del 2020 y junio del 2021. **Resultados:** el 50 % de los pacientes tuvo un foco infeccioso documentado, de los cuales el 70.9 % fue por prueba microbiológica positiva y el restante por razón clínica. De aquellos identificados por laboratorio, la bacteriemia fue el principal foco (19/62), seguida por la gastroenterocolitis (9/31). De los microorganismos aislados en hemocultivo el más frecuente fue *S. epidermidis* (14/19). **Conclusiones:** la mitad de los pacientes con neutropenia febril presentaron foco infeccioso documentado, la mayor parte bacteriemia por cocos Gram positivos coagulasa negativa, con baja prevalencia de gérmenes Gram negativos y de hongos. Independiente del subtipo de aislamiento hubo una baja prevalencia de desenlaces adversos en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Mieloma múltiple; neutropenia febril; trasplante autólogo; microbiología.

* **Autor para correspondencia:** Guillermo Andrés Herrera. Médico Internista y Hematólogo. Instituto de Cancerología Las Américas AUNA.

Correo electrónico: guillermo.herrera@udea.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.500>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Transplant units must understand their epidemiological profile to adjust the antibiotic protocol in febrile neutropenic. **Objective:** Describe microbiological outcomes related to the febrile neutropenia events of a multiple myeloma patients cohort during the hospitalization for autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Methods:** A descriptive analysis was made from retrospective data of 62 patients with multiple myeloma who presented febrile neutropenia when hospitalized for autologous hematopoietic stem cell transplantation between 01 January 2020 and June 2021. A description of the source of infection and the isolated microorganism was presented. **Results:** 50% of the patients had a documented or defined source of infection, of which 70.9% were made from positive microbiologic tests and the rest from clinical criteria. Of those identified from the laboratory, bacteremia was the principal documented source (19/62), followed by gastroenterocolitis (9/31). From the isolated agents in blood cultures, the most frequent was *S. epidermidis* (14/19). **Conclusions:** Half of the patients with febrile neutropenia had a documented infection, most of them bacteremia due to coagulase-negative Gram-positive cocci, with a low prevalence of Gram-negative bacteria and fungus, independently of the subtype of isolation, there was a low prevalence of adverse outcomes in the cohort.

Keywords: Microbiology; multiple myeloma; febrile neutropenia; transplantation; autologous.

Introducción

El trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos es una opción importante en la terapia en pacientes con mieloma múltiple y buen estado funcional. Este procedimiento ha mejorado la supervivencia libre de progresión en esta entidad que por ahora se sigue considerando incurable.¹ Sin embargo, existen riesgos asociados al trasplante incluyendo la ocurrencia de infecciones que implican morbilidad. De hecho, la neutropenia febril es una de las principales causas de muerte relacionada con la etapa temprana de esta modalidad de tratamiento.^{2,3} Conocer los aspectos microbiológicos de pacientes con neutropenia febril puede permitir a las unidades de trasplante ajustar sus políticas de antibióticos.⁴

El presente estudio tiene como objetivo describir los aislamientos microbiológicos relacionados con los eventos de neutropenia

febril de una serie de pacientes con mieloma múltiple, durante la hospitalización por trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos.

Materiales y métodos

Es un estudio descriptivo, retrospectivo tipo serie de casos, los cuales fueron tomados de las historias clínicas disponibles en el registro electrónico de la Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos de la Clínica Las Américas AUNA en Medellín, Colombia. Se incluyeron pacientes adultos con diagnóstico de mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo en el periodo comprendido entre enero de 2020 y junio de 2021, que presentaron al menos un episodio de neutropenia febril, definido según la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) como una temperatura oral única de ≥ 38.3 °C (101 °F) o una temperatura de ≥ 38.0 °C (100.4 °F) sostenida

durante un período de una hora, en pacientes con un recuento de neutrófilos menor de 500 cel/uL o < 1000 cel/uL que se prevea que baje de 500.⁵

Todos los pacientes recibieron como condicionante melfalán en dosis entre 140 y 200 mg/m² y fueron hospitalizados en habitación individual con aislamiento protector. Durante la fase de neutropenia recibieron profilácticamente aciclovir y fluconazol, pero no profilaxis antibacteriana. La estrategia de uso de antibióticos utilizada durante el episodio de neutropenia febril fue de desescalamiento, inspirado en las guías ECIL-4⁶ y el antibiótico escogido como primera línea fue meropenem. En todos los episodios de fiebre y neutropenia se tomaron hemocultivos (2 aerobios y 2 anaerobios) y según el cuadro clínico, se realizaron estudios microbiológicos y de imagen complementarios. Todos los pacientes recibieron filgrastim a partir del quinto día del trasplante.

Los datos de las variables de interés fueron recolectados y tabulados usando Microsoft Excel en su versión 360[®] que posteriormente se exportó para el tratamiento estadístico de datos usando R-Studio[®].

Los procedimientos, pruebas de laboratorio y personal utilizados en este estudio fueron guiados por los protocolos institucionales de Clínica Las Américas AUNA, los cuales se describen detalladamente en el Anexo 1, al final del documento.

Resultados

Características de los pacientes

En total se incluyeron sesenta y dos (n=62) adultos con diagnóstico de mieloma múltiple sometidos a trasplante durante el periodo de estudio. Las características clínicas más

relevantes se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes (n=62) antes de iniciar el trasplante

| Variable | Valores (n %) |
|---|---------------|
| Edad | |
| Mediana | 59 años |
| Rango | 32-73 años |
| Sexo | |
| Masculino | 24 (38.7 %) |
| Femenino | 38 (61.29 %) |
| IMC | |
| Mediana | 24.85 |
| Bajo peso | 6 (9.6 %) |
| Peso normal | 26 (41.9 %) |
| Sobrepeso/obesidad | 30 (48.3 %) |
| Área de Superficie Corporal | |
| Mediana | 1.64 |
| Rango | (0.51-2.27) |
| ECOG | |
| 1 | 47 (75.8 %) |
| 2 | 15 (24.19 %) |
| Índice de comorbilidad (Charlson) | |
| Mediana | 2 |
| 0 | 8 (12.9 %) |
| 1 | 16 (25.8 %) |
| 2 | 20 (32.2 %) |
| 3 | 14 (22.6 %) |
| 4 | 1 (1.6 %) |
| 5 | 3 (4.8 %) |
| Segundo trasplante | 6 (9.6 %) |
| Radioterapia | 21 (33.8 %) |
| Líneas de tratamiento antes de AutoTPH | |
| Mediana | 2 |
| 1 | 25 (40.3 %) |
| 2 | 29 (46.7 %) |
| 3 | 6 (9.6 %) |
| 4 | 0 (0 %) |
| 5 | 2 (3.2 %) |
| Estatus de la enfermedad antes de AutoTPH | |
| Respuesta Parcial | 40 (64.5 %) |
| Respuesta Completa | 22 (35.48 %) |

Nota: IMC=Índice de masa corporal. ECOG=Escala para medición del estado funcional en pacientes oncológicos. AUTOTPH=Trasplante Autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Características de los episodios de neutropenia febril

En promedio desde el día de la infusión de células progenitoras hematopoyéticas hasta la instauración de la neutropenia fue de 3.1 días (rango 1 a 6), y desde la neutropenia a la ocurrencia de fiebre 2.19 días (rango -1 a 5). El recuento absoluto de neutrófilos promedio cuando se presentaba la fiebre fue de 94 y el 70 % (44/62) de los pacientes tenía un RAN de cero para ese momento. La media de días de neutropenia fue de 7.4 (rango 5-10) y de fiebre 4.06 (rango 1-10) días.

Clasificación de la neutropenia febril

En 31 de 62 casos (50 %) de neutropenia febril se documentó un foco infeccioso. De estos, el 70.9 % (22/31) por una prueba de laboratorio positiva (definición microbiológica) y el restante por definición clínica (9/31).

Entre las infecciones documentadas (31 casos) el foco predominante fue la bacteriemia (19/31), seguido de la gastroenterocolitis (9/31). Solo el 7 % (3/31) de los aislamientos fueron por otro foco infeccioso, incluyendo un solo caso de neumonía. En la Tabla 2 se presentan más detalles de las infecciones documentadas.

Tabla 2. Descripción de infecciones documentadas

| Clasificación | n/total de referencia (%) |
|--|---------------------------|
| Neutropenia febril con infección documentada | 31/62 (50) |
| Total (infecciones documentadas en la serie de casos) | 31/62 (50) |
| Documentadas por definición microbiológica | 22/31 (70.9) |
| Aislamientos de preocupación clínica | 13/22 (59) |
| Cocos Gram + oxacilino resistentes (Ver Tabla 3) | 8/13 |
| Enterobacterias BLEE | 0 |
| Clostridioides difficile | 1/13 |
| Protozoos patógenos (<i>E. histolytica</i>) | 2/13 |
| Hongos (<i>C. parapsilopsis</i>) | 1/13 |
| Virus respiratorios (SARS-CoV-2) | 1/13 |
| Documentadas por definición clínica* | 9/31 (29.1) |
| Infección específica o foco documentado | 31/62 (50) |
| Bacteriemia | 19/31 (61.2) |
| Frecuencia de bacteriemias del total de la serie de casos | 19/62 (30) |
| Gastroenterocolitis (diarrea) | 9/31 (29) |
| Frecuencia de gastroenterocolitis del total de la serie de casos | 9/62 (14.5) |
| Otros focos infecciosos | 3/31 (9.6) |
| Frecuencia de otros focos del total de la serie de casos | 3/62 (4.8) |
| Infección de piel o tejidos blandos | 1/3 |
| Neumonía o infección respiratoria baja | 1/3 |
| Infección respiratoria alta | 1/3 |
| Infección urinaria | 0 |

Nota: * Incluye diagnósticos radiográficos

Aislamientos microbiológicos en hemocultivos

En el 100 % de los pacientes hubo toma de hemocultivos durante el primer episodio febril, con una frecuencia de positividad del 27 % (17 positivos/62 sets de hemocultivo), seguida del 6.8 % en aquellos a quienes se les realizó un segundo hemocultivo (2 positivos/29 sets de hemocultivos adicionales), mientras que no se obtuvo aislamiento en tres pacientes a quienes se les tomó una tercera serie de muestras.

El grupo de microorganismos predominantes fueron los cocos Gram positivos coagulasa negativa. Además, hubo dos casos de bacilos Gram negativos y una candidiasis en el primer y segundo paquete de hemocultivos, respectivamente. La mediana de tiempo de positividad para infecciones bacterianas fue de 53 horas y no hubo aislamiento de ningún germen BLEE ni KPC. En la Tabla 3 se presentan datos adicionales de los microorganismos aislados en hemocultivo.

Tabla 3. Microorganismos aislados por hemocultivo

| Primer set de hemocultivos 100 % (62/62) | | Segundo set de hemocultivos 46 % (29/62) | |
|---|--------------------------------------|---|---|
| Positividad | 27 % (17/62) | Positividad | 7 % (2/29) |
| Aislamientos Específicos (17) | | Aislamientos Específicos (2) | |
| Cocos Gram positivos | <i>S. epidermidis</i> 73.6 % (14/19) | Cocos Gram positivos | <i>S. epidermidis</i> 50 % (1/2) |
| | <i>S. haemolyticus</i> 5.2 % (1/19) | | Subgrupo: 50 % (1/2) |
| | <i>S. hominis</i> 5.2 % (1/19) | | |
| | <i>S. salivarius</i> 5.2 % (1/19) | | |
| | Subgrupo: 94.1 % (17/19) | | |
| Bacilos Gram negativos | <i>S. paucimobilis</i> 5.2 % (1/19) | Hongos | <i>C. parapsilopsis</i> 50 % (1/2) |
| | <i>E. coli</i> 5.2 % (1/19) | | Subgrupo: 50 % (1/2) |
| | Subgrupo: 10.5 % (2/19) | | |
| Tiempo para la positividad (mediana) | 57 horas | Tiempo para la positividad (mediana) | 49 horas (<i>S. epidermidis</i>) 143 horas (<i>C. parapsilopsis</i>) |
| Germen BLEE | 0 | Germen BLEE | 0 |
| Germen OXA-R | 8 | Germen OXA-R | 1 |
| Hongos | 0 | Hongos | 1 |

Nota: BLEE=Betalactamasa de espectro extendido, OXA-R=Germen Oxacilino Resistente, 1L=Primera línea de tratamiento, NA=No Aplica).

Otros tipos de identificación microbiológica

Se realizaron 52 paquetes de diagnóstico (Ver Anexo 1 para la información detallada de las muestras) en materia fecal en pacientes que reportaron diarrea; estos incluían coproscópico, coprocultivo y toxina para *Clostridioides difficile*,

con una tasa de positividad en materia fecal del 11 % (6/52), que en la mayoría de los casos (5/6) fue por protozoarios, sin poderse especificar el estadio del ciclo parasitario. Solo hubo un caso de *C. difficile* identificado por su toxina).

Se registraron tres urocultivos y un cultivo de

secreción superficial que fueron negativos. El caso de SARS-CoV-2 se diagnosticó por PCR de secreción respiratoria alta y el de aspergilosis por cultivo de lavado broncoalveolar, ambos en el contexto de ampliación de estudios en pacientes con neutropenia febril prolongada sin respuesta a antibióticos.

Presentación de desenlaces adversos

En 40 de los 62 pacientes reportados fue posible desescalar antibióticos en las primeras 96 horas. Hubo un caso (1/62) de ingreso a UCI por choque séptico. Se trató de una paciente de 54 años sin foco ni aislamiento identificado durante la neutropenia febril y quien se recuperó satisfactoriamente sin secuelas. Además, se registró una muerte (1/62) en el día 94 posterior al trasplante en una paciente de 67 años que durante la hospitalización no tuvo ni aislamiento ni foco documentado. La causa de la muerte no se pudo identificar porque ocurrió extrahospitalaria.

Discusión

En este estudio de 62 pacientes con neutropenia febril durante AutoTPH por MM, se encontró una tasa de infección documentada del 50 % (31/62), de esta, el 70.9 % (22/31) fue por definición microbiológica (prueba de laboratorio positiva) y 29.1 % por definición clínica (síntomas, signos o imagen). Estos resultados son comparables con tres trabajos observacionales contemporáneos con características similares.^{1,4,6}

En Latinoamérica Borges y colaboradores presentaron un estudio descriptivo con 112 pacientes llevados a AutoTPH en Brasil, con una tasa de infección documentada del 57.2 %, la mayoría por definición microbiológica.⁷ En Europa, Gil y colaboradores reportaron en una cohorte de 413 pacientes polacos una tasa de infección del 49.3 %, principalmente demostrada

por aislamiento microbiológico; mientras que un estudio saudí que incluyó 150 pacientes presentó una tasa de infección del 62.6 % del cual solo la décima parte fue por definición clínica.^{8,9}

Las bacteriemias son el principal tipo de infección en este tipo de pacientes.¹⁰ La incidencia en esta serie fue del 30 %, similar a los estudios anteriormente citados con valores de 39, 33 y 42 % respectivamente. Es posible que la tasa de bacteriemias esté sobrestimada en nuestra serie, porque la naturaleza del estudio no permitió discriminar algunos casos de contaminación por cocos Gram positivos, de verdaderas infecciones por este tipo de microorganismos. Por ejemplo, el grupo PETHEMA con criterios más estrictos de registro reportó una incidencia de bacteriemia del 20 %¹¹ en 726 pacientes y el grupo de Arkansas (*Little Rock*) de solo 13 %¹² en 363 pacientes, que son significativamente más bajas.

Llamativamente algunos trabajos son enfáticos en señalar a la neumonía como primera o segunda infección de mayor importancia en pacientes sometidos a trasplante autólogo.^{13,14} No obstante, en nuestra serie solo se presentó un caso (incidencia total 1.6 %), viéndose superada significativamente por las gastroenterocolitis manifiestas con enfermedad diarreica en 14 % de los casos y por el principal foco de infección, la bacteriemia en el 30 % como se describe en otros artículos.^{15,16}

Desde el punto de vista microbiológico, en el tiempo se ha registrado una disminución de las infecciones por bacterias Gram negativas y se reporta un creciente predominio de infección por cocos Gram positivos coagulasa negativa en pacientes con neutropenia febril; esto ocurrió en esta serie y se presenta en la mayoría de los reportes contemporáneos.^{7,13,14,17-19} El cambio en el perfil epidemiológico puede deberse al creciente aumento de lesión asociada a mucosas con quimioterapias más intensas, mayor uso

de dispositivos intravasculares y de profilaxis antimicrobiana con quinolonas.²⁰ No obstante, hay que señalar que por protocolo en nuestra unidad no se usó profilaxis antibiótica, pero el melfalán a dosis usuales es causa de lesión de mucosas.

En este grupo no hubo ningún reporte de *S. aureus* y casi la mitad de las infecciones por estafilococo coagulasa negativa resultaron resistentes a metilina (MRS), lo que podría respaldar la conducta de iniciar preventivamente vancomicina con los reportes anticipados por Gram, mientras se logra un resultado definitivo de cultivo, que en nuestro caso ocurrió en promedio a las 53 horas (2.2 días). No obstante, el comportamiento relativamente benigno de las infecciones MRS no justifican el uso de rutina o indiscriminado de vancomicina en primera línea ya que varios autores señalan un riesgo de toxicidad mayor que el beneficio.²¹⁻²³ Es importante anotar que el periodo requerido para detectar el crecimiento de colonias en los hemocultivos fue menor de 72 horas, lo cual permitió desescalar antibiótico en los primeros tres días de terapia de una manera segura. No obstante, varios estudios con resultados de laboratorio aún más rápidos plantean acortar el tiempo de ajuste antibiótico a solo 24 horas.^{24,25}

Otro tipo de resistencias de interés clínico como gérmenes BLEE o KPC estuvieron ausentes en nuestra serie de casos, lo que obliga a reevaluar el uso de un carbapenem como terapia inicial y así evitar la presión teórica de resistencia inducida por estos antibióticos.²⁶ Al respecto, el trabajo de Alshukairi y colaboradores que usaron meropenem en estrategia de desescalamiento en una cohorte saudí no afectó el perfil de resistencia ni mortalidad entre los pacientes manejados antes y después del uso protocolizado de carbapenem.²⁷ En cambio, la elección de un esquema con menor espectro antibiótico podría traducirse en un aumento del riesgo individual de morbimortalidad

de los pacientes con enfermedad maligna hematooncológica que tienen mayor riesgo de desenlaces adversos ante infecciones por gérmenes no cubiertos, situación reportada más frecuentemente en pacientes de hematología, en comparación con aquellos con tumores sólidos en oncología.^{28,29} Adicionalmente, un trabajo reciente comparó dos grupos de pacientes en un centro belga, una de ellas tratada con la propuesta de desescalamiento de E-CIL 4 usando en primera línea meropenem. Además de encontrar buenos resultados de seguridad en el brazo de intervención con carbapenem, no se identificaron diferencias en las tasas de inducción de resistencia para enterococos, clostridioides ni otras enterobacterias, poniendo en contraste la preocupación de la inducción teórica de resistencia.³⁰

La frecuencia de casos de infección por clostridioides difficile en esta serie fue muy baja (n.1, 1.6 %) en comparación con los datos de Alonso y de Huang, quienes reportaron tasas del 6 y 24 %.^{31,32} Una explicación plausible para esto es que la mayoría de los pacientes recibió el tratamiento de inducción previo al trasplante de manera ambulatoria sin exposición a antibióticos por razón profiláctica o terapéutica.

Otro dato importante es que la frecuencia de la positividad de los hemocultivos fue disminuyendo a medida que la toma de estos se repetía. En orden descendente se presentó positividad en el 27 %, 7 % y 0 % del primer, segundo y tercer paquete de hemocultivos, respectivamente. Las dos últimas series se hacían por persistencia de la fiebre y es posible que la progresiva disminución de la sensibilidad se puede deber a la interferencia del uso de antibióticos³³ o la posibilidad de fiebre tardía de origen no infeccioso,³⁴ elementos que se deben tener en cuenta en el análisis de los casos para evitar escalamientos innecesarios en pacientes con neutropenia febril persistente sin foco aparente y por lo demás estables.

La frecuencia de desenlaces adversos fue baja, solo se reportó un ingreso a UCI en contexto de neutropenia febril y un fallecimiento de causa no clara durante los primeros 100 días. De hecho, no hubo diferencia aparente en la distribución de estos desenlaces entre los pacientes con fiebre de origen desconocido y aquellos con infección documentada. Dado que no se usaron quinolonas en profilaxis, se plantea que los resultados favorables pueden deberse al uso de sangre periférica como fuente del trasplante y la aplicación sistemática de estimulantes de colonias de granulocitos, que se ha descrito puede producir periodos más cortos de neutropenia y menores tasas de infección, especialmente bacteriemia.^{35,36} No se deben olvidar las políticas de control de infección intrahospitalaria lideradas por el servicio de enfermería.

Como se dijo antes, los datos disponibles no permitieron definir con claridad los criterios para discriminar las infecciones de la contaminación en ciertos casos de bacteriemia por cocos Gram positivos. Insistir en diferenciar con rigor este tipo de infecciones impacta en costos, exposición a antibiótico y días de hospitalización.³⁷ Aun así, se aclara que los casos reportados fueron aquellos en los cuales se consideraron como infecciones verdaderas por la intención terapéutica de los tratantes.

Conclusión

En esta serie contemporánea de 62 pacientes con MM sometidos a Auto TPH se encontró que la causa más frecuente de fiebre fue bacteriemia por cocos Gram positivos, seguido por enterocolitis asociada al régimen preparatorio. La incidencia de infección por Gram negativos fue muy baja y no se documentó presencia de gérmenes portadores de betalactamasas o de carbapemenasas. A pesar de que la diarrea fue frecuente, la infección por clostridium fue rara.

Por otra parte, el abordaje protocolizado de los episodios de neutropenia febril y el inicio pronto de antibiótico resultó en ausencia de mortalidad por esta causa. El conocimiento de los patrones de infecciones permitirá racionalizar la elección de los antibióticos, profilácticos y terapéuticos, y reforzar las medidas de control de infección intrahospitalaria. Los resultados aquí presentados deben ser considerados con cuidado por el lector porque reflejan el comportamiento epidemiológico de una sola institución con una población muy específica de pacientes.

Aspectos éticos

Este estudio contó con la aprobación del comité de ética institucional y aval del comité de programa de hematología clínica de la Universidad de Antioquia. Todos los pacientes incluidos tenían consentimiento informado expreso para la revisión de sus datos clínicos.

Fuente de financiación

Este estudio fue financiado con apoyo de la Universidad de Antioquia y AUNA Ideas.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Colaboraciones

Todos los autores contribuyeron en la concepción, diseño del estudio, adquisición y análisis de los resultados y en la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Guillermo Andrés Herrera. Médico Internista, Universidad Industrial de Santander y Médico Hematólogo, Universidad de Antioquia.

Deisy Johana Herrera. Médica General, Universidad de Antioquia.

Kevin Saldarriaga. Médico en formación, Universidad de Antioquia.

Angélica Cardona. Gerente de Sistemas de información en salud.

Amado José Karduss. Médico Hematólogo.

Referencias

1. Aggarwal M, Agrawal N, Yadav N. et al. Autologous stem cell transplantation in first remission is associated with better progression-free survival in multiple myeloma. *Ann Hematol* [Internet]. 2018;97:1869-1877. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3370-1>
2. Marini C, Maia T, Bergantim R. et al. Datos de la vida real sobre la seguridad y la eficacia del trasplante autólogo de células madre en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple. *Ann Hematol* [Internet]. 2019;98:369-379. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3528-x>
3. Jantunen E, Itälä M, Lehtinen T, Kuittinen O, Koivunen E, Leppä S, Juvonen E, Koistinen P, Wiklund T, Nousiainen T, Remes K, & Volin L. Early treatment-related mortality in adult autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide survey of 1482 transplanted patients. *European Journal of Haematology* [Internet]. 2006;76(3):245-250. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2005.00605.x>
4. Sexton ME, Langston AA, Wiley Z. et al. Administración antimicrobiana en la población de trasplante de células madre hematopoyéticas. *Curr Treat Options Infect Dis* [Internet]. 2018;10:249-262. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40506-018-0159-7>
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston, KV, Young JA, Wingard JR, & Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 2011;52(4):e56-e93. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
6. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, Roilides E, Styczynski J, Warris A, Lehrnbecher T. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia, Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood Marrow Transplantation (EBMT-IDWP), Infectious Diseases Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC-IDG), International Immunocompromised Host Society (ICHS), & European Leukaemia Net (ELN). Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet. Oncology* [Internet]. 2014;15(8):e327-e340. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70017-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70017-8)
7. Santos KB, Hallack Neto AE, Silva GA, Atalla A, Abreu MM, Ribeiro LC. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2012;130(1):10-6. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802012000100003&lng=en&tlng=en
8. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious Complication in 314 Patients after High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors Analysis and Outcome. *Infection* [Internet]. 2007 Dec 9;35(6):421-7. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-007-6350-2>
9. Gassas RS, Absi AN, Alghamdi AA, Alsaeed AS, Alamoudi SM, Hemaidi IY, et al. Early infection in post-autologous hematopoietic

- stem cell transplant patients. *Saudi Med J* [Internet]. 2021 Aug 2;42(8):847–52. Disponible en: <https://smj.org.sa/lookup/doi/10.15537/smj.2021.42.8.20210236>
10. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol* [Internet]. 2009 Jul;46(3):259–68. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196309000572>
 11. Piñana JL, Montesinos P, Martino R, Vazquez L, Rovira M, López J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of bacteremia following autologous hematopoietic stem cell transplantation in 720 adult patients. *Ann Hematol* [Internet]. 2014 Feb 1;93(2):299–307. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-013-1872-4>
 12. Mohan M, Susanibar-Adaniya S, Buros A, Crescencio JCR, Burgess MJ, Lusardi K, et al. Bacteremias following autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: Risk factors and outcomes. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2019 Apr 15;21(2):e13052. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13052>
 13. Meyer E, Beyersmann J, Bertz H, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Schumacher M, et al. Risk factor analysis of blood stream infection and pneumonia in neutropenic patients after peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2007 Feb 24;39(3):173–8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1705561>
 14. Dettenkofer M, Wenzler-Röttele S, Babikir R, Bertz H, Ebner W, Meyer E, et al. Surveillance of Nosocomial Sepsis and Pneumonia in Patients with a Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplant: A Multicenter Project. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Apr;40(7):926–31. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/428046>
 15. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Apr 1;40(Supplement_4):S240–5. Disponible en: http://academic.oup.com/cid/article/40/Supplement_4/S240/437116/Infections-in-Patients-with-Febrile-Neutropenia
 16. De la Rubia J, Montesinos P, Martino R, Jarque I, Rovira M, Vázquez L, et al. Imipenem/Cilastatin with or without Glycopeptide as Initial Antibiotic Therapy for Recipients of Autologous Stem Cell Transplantation: Results of a Spanish Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009 Apr;15(4):512–6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879108011373>
 17. Ninin E, Milpied N, Moreau P, André-Richet B, Morineau N, Mahé B, et al. Longitudinal Study of Bacterial, Viral, and Fungal Infections in Adult Recipients of Bone Marrow Transplants. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Jul;33(1):41–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/320871>
 18. Laws HJ, Kobbe G, Dilloo D, Dettenkofer M, Meisel R, Geisel R, et al. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect* [Internet]. 2006 Jan;62(1):80–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0195670105002112>
 19. Çelebi H, Akan H, Akçağlayan E, Üstün C, Arat M. Febrileneutropeniainallogeneicandautologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2000 Jul 1;26(2):211–4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1702503>
 20. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological Data for Patients with Febrile Neutropenia. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004 Jul 15;39(s1):S7–10. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/383042>
 21. Koya R, Andersen J, Fernandez H, Goodman M, Spector N, Smith R, et al. Analysis of the value of empiric vancomycin administration in febrile neutropenia occurring after autologous

- peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 1998 May 1;21(9):923–6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1701201>
22. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2005 Jul;5(7):431–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330990570164X>
 23. Joncour A, Puyade M, Michaud A, Tourani J-M, Cazenave-Roblot F, Rammaert B. Is current initial empirical antibiotherapy appropriate to treat bloodstream infections in short-duration chemo-induced febrile neutropenia? *Support Care Cancer* [Internet]. 2020 Jul 31;28(7):3103–11. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-019-05113-4>
 24. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Fehér C, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Apr;25(4):447–53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X18305445>
 25. Lamy B. Blood culture time-to-positivity: making use of the hidden information. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Mar;25(3):268–71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X18307730>
 26. Meletis G. Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. *Ther Adv Infect Dis* [Internet]. 2016 Feb 10;3(1):15–21. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2049936115621709>
 27. Alshukairi A, Alserehi H, El-Saed A, Kelta M, Rehman JU, Khan FA, et al. A de-escalation protocol for febrile neutropenia cases and its impact on carbapenem resistance: A retrospective, quasi-experimental single-center study. *J Infect Public Health* [Internet]. 2016 Jul;9(4):443–51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034115002063>
 28. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M, et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect* [Internet]. 2014 Nov;69(5):417–23. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445314001716>
 29. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2013 Dec 1;98(12):1826–35. Disponible en: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2013.091025>
 30. Verlinden A, Jansens H, Goossens H, Anguille S, Berneman ZN, Schroyens WA, et al. Safety and Efficacy of Antibiotic De-escalation and Discontinuation in High-Risk Hematological Patients With Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2022 Mar 1;9(3). Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofab624/6481743>
 31. Alonso CD, Dufresne SF, Hanna DB, Labbé A-C, Treadway SB, Neofytos D, et al. Clostridium difficile Infection after Adult Autologous Stem Cell Transplantation: A Multicenter Study of Epidemiology and Risk Factors. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013 Oct;19(10):1502–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879113003443>
 32. Huang AM, Marini BL, Frame D, Aronoff DM, Nagel JL. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct;16(5):744–50. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.12267>
 33. Wang S. Timing of Blood Cultures in the Setting of Febrile Neutropenia: An Australian Institutional

- Experience. Turkish J Hematol [Internet]. 2021 Feb 25;38(1):57–63. Disponible en: https://jag.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=tjh&plng=eng&un=TJH-28044
34. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. Semin Hematol [Internet]. 2009 Jul;46(3):259–68. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196309000572>
35. Klumpp TR, Mangan KF, Goldberg SL, Pearlman ES, Macdonald JS. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral-blood stem-cell transplantation: a prospective, randomized trial. J Clin Oncol [Internet]. 1995 Jun;13(6):1323–7. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.1995.13.6.1323>
36. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, Rupoli S, Frayfer J, Mele A, et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. Bone Marrow Transplant [Internet]. 1999 Nov 1;24(10):1079–87. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1702033>
37. Bates DW. Contaminant Blood Cultures and Resource Utilization. JAMA [Internet]. 1991 Jan 16;265(3):365. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1991.03460030071031>

Anexo 1

Suplemento métodos de laboratorio microbiológico usados en el estudio

A continuación, se presenta información detallada de las pruebas mencionadas en el trabajo “Perfil microbiológico en pacientes con mieloma múltiple que presentaron neutropenia febril durante trasplante autólogo: descripción de una serie de casos”, en algunos casos se incentiva o remite al lector a las pruebas comerciales.

1. Materia fecal:

Nombre de la prueba: El estudio de las heces fecales.

Tipo de prueba: coprológico y coprograma.

Muestra evaluada: Se requiere una pequeña cantidad de muestra (2g)

Método: Parasep.

Resumen de la descripción en el protocolo:

- Se debe evitar la contaminación con orina, aceites, magnesio, bario, aluminio, bismuto ni sales de hierro, ni agua (severía

afectada la detección de protozoos). Las muestras deben ser recientes.

- Todos los coprológicos y coprograma se hacen por concentración, por lo tanto, se utilizan los tubos miniparasep con solución salina 2,5 ml.
- Se adiciona aproximadamente 2 gr de materia fecal, se mezcla.
- Se centrifuga a 2000 rpm durante 5 minutos.
- Se descarta el sobrenadante.
- Se marca la lámina con el número de la orden de trabajo.
- Sobre una lámina portaobjetos se coloca 1 gota de solución salina y 1 gota de Lugol.
- Con un aplicador se mezcla la muestra adecuadamente y se impregna primero en la salina y luego en el Lugol.
- La suspensión con cada solución debe ser homogénea.
- Se coloca un cubreobjetos sobre cada preparación.
- Un frotis satisfactorio contiene un máximo de elementos fecales observables sin que ningún objeto del tamaño de un protozoo quede oscurecido.
- Se observa al microscopio toda la preparación (10X) primero en salina y luego en Lugol. Para observar los detalles

de las estructuras o parásitos / amebas encontradas, pase el oculara 40X.

- Se observa la presencia de moco, células, reacción leucocitaria, leucocitos, eritrocitos, helmintos, y protozoos.

Encargados de la recolección de la muestra y análisis: bacteriólogos y auxiliares de enfermería responsables del procesamiento de muestras de materia fecal.

Examen macroscópico: Color, consistencia, moco, pH, azúcares reductores, sangré oculta en heces.

Examen microscópico: Coprológico por concentración.

Otros resultados: Extendidos para Gram y Wright, coloración por Wright, coloración por Gram.

Bibliografía.

1. AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. Manual of Clinical Microbiology.4ed. USA:ASM,985.p.1104
2. HENRYJohn Bernard. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 19ed. USASaunders,1996.p.535543
3. 3.0SONNENWIRTH Alex, JARETT Leonard. Métodos Diagnósticos del Laboratorio Clínico.8ed. BuenosAires:Panamericana,1983.p.19871990

2. FILM ARRAY (Proceso institucional):

Nombre de la prueba: Film array.

Tipo de prueba: FilmArray Torch Biofire.

Técnica: PCR multiplex Film array Biofire.

- **Panel respiratorio (alto):**

- **Tipo de muestra:** exudado Nasofaríngeo.
- **Toma de muestra:** con hisopo.

- **Medio de transporte:** viral.

- **Volumen requerido:** 300uL.

- **Tiempo de proceso:** Lo más pronto posible.

- **Muestra es viable:** a temperatura ambiente (22-30°C) por 4 horas.

- **Almacenamiento:** Puede refrigerarse (2-8°C) hasta por 3 días.

- **Transporte:** En refrigeración.

- **Congelar:** Si se requiere congelar (<-15°C) por un máximo de 30 días.

- **Panel pneumonia (bajo):**

- **Tipo de muestra:** No invasivas: Esputo inducido, Esputo expectorado, aspirados endotraqueales. Invasivas: Lavado broncoalveolar, Mini-BAL.

- **Toma de muestras:** por paciente (esputo), Terapeuta respiratoria (esputo inducido), Pneumólogo (Lavado broncoalveolar (BAL), Mini BAL)

- **Medio de transporte:** No se requiere medio de transporte.

- **Volumen requerido para la prueba:** 200uL.

- **Tiempo de procesamiento:** Se debe procesar lo más pronto posible.

- **Indicaciones especiales:** La muestra no debe procesarse previamente, centrifugarse, tratarse con ningún agente mucolítico o descontaminante ni colocarse en medios de transporte antes de la prueba.

- **Muestra adecuada:** Verdadero esputo vs saliva.

- Las instituciones deben seguir sus propias reglas establecidas para la aceptación / rechazo de muestras de esputo (por ejemplo, usando tinción de Gram) y, por lo tanto, aplicar pautas apropiadas localmente para la aceptación / rechazo de una muestra para analizar.

- **Anotaciones especiales:**

- Esputo, Aspirado endotraqueal: <10 célula epiteliales escamosas/LPF

- Aspirado endotraqueal: <10 células

epiteliales escamosas/LPF y bacterias vistas en 1/20 HPF

- BAL: <1% de células presentes son células epiteliales escamosas
- Las muestras deben analizarse lo antes posible.
- Si se requiere almacenamiento, la muestra se puede mantener refrigerada hasta por 1 día.
- El transporte debe ser lo más rápido posible y con muestra refrigerada.

- **Panel gastrointestinal:**

- **Tipo de muestra:** Heces (muestra líquida)
- **Medio de transporte:** Colocarse en medio de transporte Fecal Swab
- **Volumen requerido:** 200uL
- **Puede permanecer a temperatura:** (18- 30°C o 2-8°C) hasta por 4 días

- **Panel de sepsis BCID2:**

- **Tipo de muestra:** muestras positivas de cultivo de sangre con Gram.
- **Recuperación de muestra:** Jeringas con aguja de calibre 28, capaces de medir 0,1 ml
- **Volumen requerido:** 100uL Muestras de cultivo de sangre deben verificarse dentro de las 8 horas de haber sido marcado como positivo. Puede almacenar hasta 24 horas a temperatura ambiente o en el instrumento.

- **Panel de meningitis/Encefalitis:**

- **Tipo de muestra:** Líquido cefalorraquídeo
- **Volumen requerido:** 200uL
- No requiere medio de transporte
- Líquidos hemorrágicos, xanto crómicos, turbios o hemorrágicos no interfieren con los resultados de la prueba.
- **Almacenamiento:** a temperatura ambiente 1 día, o en refrigeración 7 días

Bibliografía.

1. Manual del usuario FilmArray® Torch DIV © Copyright 2007-2017, BioFire Diagnostics, LLC. Todos los derechos reservados.
2. FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel. Manual de Usuarios.
3. FilmArray® Blood Culture Identification (BCID) Panel. Manual de Usuarios.
4. FilmArray® Respiratory Panel 2.1. Manual de Usuarios.
5. FilmArray® Pneumonia Panel .Manual de Usuarios.
6. FilmArray® Gastrointestinal (GI) Panel. Manual de Usuarios.

3. Hemocultivos (proceso institucional):

Nombre de la prueba: Hemocultivos.

Muestra evaluada:

- **Adultos:**
 - Primer set (1 botella de aerobio + 1 botella de anaerobio)
 - segundo set (1 botella aerobio + 1 botella de anaerobio)
 - Cantidad de sangre: 10 ml x botella.
- **Adulto con sospecha de bacteriemia por catéter central, sin retirar catéter:**
 - Primer set (1 botella de aerobio + 1 botella de anaerobio) por vía periférica
 - Segundo set (1 botella aerobio + 1 botella de anaerobio) por catéter.
 - Cantidad de sangre: 10 ml x botella.
- **Adulto con sospecha de bacteriemia por catéter central, con retiro del catéter:**
 - Primer set (1 botella de aerobio + 1 botella de anaerobio)
 - Segundo set (1 botella aerobio + 1 botella de anaerobio)
 - Punta o Segmento
 - 10 ml x botella

Resumen de la descripción en el protocolo:

- La obtención de muestras para hemocultivos debe ser realizada por personal entrenado en este procedimiento, en este caso por profesionales de enfermería.
- Los hemocultivos se ordenan en la historia clínica por el médico y se debe especificar la vía (por catéter central o venosos periféricos), el número (al menos dos sets por vía periférica), el tipo de hemocultivo (micobacterias, hongos de ser necesario); si la orden médica no lo especifica, se obtienen al menos dos (2) sets de hemocultivos.
- Se debe conservar la técnica aséptica estricta durante todo el procedimiento
- Se obtiene cada una de las muestras por vía venosa periférica de sitios anatómicos diferentes, sin esperar intervalos de tiempo predefinidos. Por excepción y sólo en pacientes con accesos venosos periféricos muy difíciles, los hemocultivos periféricos podrían tomarse del mismo sitio de venopunción, con un intervalo de 20 minutos entre cada muestra y conservando la técnica aséptica.
- Se suspende las infusiones endovenosas en el momento de obtener la muestra de sangre, si las condiciones clínicas del paciente lo permiten. En caso de no poder suspender los líquidos endovenosos, se recomienda tomar las muestras de sangre periférica de lado contralateral.
- El frasco para hemocultivos debe inspeccionarse en forma previa a la toma de la muestra, se verifica la fecha de vencimiento, la integridad del vidrio y de los tapones, la ausencia de contaminación (turbidez excesiva), entre otros. No se usa viales que tengan fecha de expiración vencida.
- Se abre el frasco solo al momento de introducir la sangre; si fue abierto con anterioridad, se debe hacer antisepsia del tapón con alcohol al 70%.
- Se inocula cada set de hemocultivos con

la muestra obtenida de un solo sitio de punción (20 ml en total e inyectar 10ml en cada frasco para el primer set, iniciando con la botella de anaerobios).

- Los frascos de hemocultivos sin usar se almacenan en un lugar seco y fresco (2 a 25 °C) y fuera de la luz directa del sol.

Encargados de la recolección de la muestra y análisis: Enfermería y microbiología.

Recomendaciones generales:

- En adultos usar 2 – 3 sets de hemocultivos (4 – 6 botellas en total).
- El volumen adecuado de la muestra es crítico para asegurar el máximo rendimiento del cultivo.

Bibliografía.

1. 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
2. J. Michael Miller,¹ Matthew J. Binnicker, Sheldon Campbell, Karen C. Carroll. *Clinical Infectious Diseases*® 2018;67(6):e1–e94.
3. Anales de pediatría. blood cultures in the paediatric emergency department. guidelines and recommendations on their indications, collection, processing and interpretation_s. hernández-boua, c. álvarez álvarezb, m.n. campo fernández. *An Pediatr (Barc)*. 2016;84(5):294.e1–294.
4. Dien Bard J, McElvania TeKippe E. 2016. Diagnosis of bloodstream infections in children. *J Clin Microbiol* 54:1418 –1424. doi:10.1128/JCM.02919-15.
5. Clinical and Laboratory Standard Institute – CLSI, 2007
6. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, Dirección de Salud Pública. Manual para la Toma de Muestras para Análisis Microbiológico, 2008
7. *Clinical Infectious Diseases Advance Access*

published July 10, 2013

8. Baron et al cid.oxfordjournals.org/ by guest on July 17, 2013
9. Blood Culture a key Investigation for Diagnosis of Bloodstream infections BacT/ALERT Improving BacT/ALERT blood collection techniques to reduce contamination rates. bioMérieux. 2010
10. Revista de Enfermería, Fundación Santa Fe de Bogotá, María del Pilar Cuervo Polanco, Clara Luz Rico. Guía para la toma de hemocultivos, 1999.
11. Infectious Disease Society of America – IDSA. Guidelines Diagnosis And Management of Intravascular Catheter-Related Infection, 2009.

4. Clostridium difficile (Proceso institucional)

Nombre de la prueba: Toxina A y B Clostridium difficile.

Tipo de prueba: LIAISON® C. difficile Toxins A&B.

Muestra evaluada: 200 µl de muestra formada por una mezcla de diluyente de muestras y toxinas A y B extraídas de las heces e incubadas con anticuerpos de isoluminol conjugado para toxina A y toxina B.

Recolección de la muestra: Materia Fecal: Recoja las muestras de heces en un recipiente limpio, hermético y sin conservantes. Las muestras deben guardarse a 2-8 °C y analizarse lo antes posible tras su recepción

Almacenamiento: De 2-8 °C hasta un máximo de 72 horas.

Transporte: Tener en cuenta la cadena de frío y control de temperatura.

Resumen de la descripción en el protocolo:

- **Heces líquidas o semisólidas:**
 - Se utiliza una pipeta desechable para heces líquidas, mida y transfiera el volumen de muestra de heces al tubo para mezclas del LIAISON® Stool Extraction Device que contenga el diluyente de muestras.
 - Se enjuga la pipeta con la mezcla en

suspensión las veces que sean necesarias para eliminar la mayor cantidad de muestra posible de la pipeta para heces líquidas. NOTA: Si no fuera posible disponer de 750 µl de heces líquidas o semisólidas, se puede utilizar una muestra de heces diluida en diluyente de muestras al 1:1.

- Para poder realizar el ensayo mediante un solo análisis, el volumen del sobrenadante final debe ser de 500 µl

- **Heces sólidas:**

- Se utiliza la cuchara de la unidad de filtro cónico azul del LIAISON® Stool Extraction Device o un dispositivo similar, mida y transfiera la muestra de heces al tubo para mezclas que contengan del diluyente de muestras LIAISON® C. difficile Sample Diluent.

- Para garantizar que la muestra de heces sólidas de la cuchara pasa por completo al diluyente de muestras, se examina la cuchara del LIAISON® Stool Extraction Device tras efectuar la mezcla en el agitador vórtex; si hay restos, se golpea ligeramente la parte inferior del dispositivo sobre el banco de ensayo para facilitar su desprendimiento. Este paso puede repetirse como resulte necesario.

- Es posible que necesite utilizar un dispositivo alternativo para traspasar las muestras de heces muy duras al diluyente del tubo para mezclas. NOTA: Para poder realizar el ensayo mediante un solo análisis, el volumen del sobrenadante final debe ser de 500 µl.

- Se enrosca bien la unidad de filtro cónico azul en el tubo para mezclas.

- Se agita vigorosamente en vórtex durante 20 segundos para mezclar la muestra a fondo.

- Se centrifuga el tubo en una centrifuga de cubeta oscilante, a una velocidad de $\geq 2.000 \times g^*$, durante 10 minutos y a temperatura ambiente, con el extremo cónico del tubo mirando hacia arriba.

- Tras la centrifugación se retira el tubo e invierte el LIAISON® Stool Extraction Device

de forma que el tubo cónico quede mirando hacia abajo. Se centrifuga el tubo a una velocidad de $200 \times g^*$ durante 1 minuto. El dispositivo debe permanecer en posición vertical.

- Se desenrosca el tubo para mezclas y el dispositivo del filtro azul y se eliminan en un recipiente apropiado para desechos biológicos. Se examina el sobrenadante líquido del tubo cónico; el sobrenadante de la muestra puede aparecer turbio, pero no

debe presentar restos ni burbujas visibles.

- Se coloca un tubo cónico en una gradilla para muestras de tipo "S" y se desliza en el analizador DiaSorin LIAISON® para analizarlo.

Bibliografía.

1. Toxina A y B Clostridium difficile Inserto Liaison.
2. Toxina A y B Clostridium difficile Control Set Inserto Liaison.