

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

**TÍTULO: PREVALENCIA DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS Y SU SUSCEPTIBILIDAD
ANTIMICROBIANA EN NIÑOS CON CANCER Y NEUTROPENIA FEBRIL ATENDIDOS EN EL
SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
DEL CMN LA RAZA DURANTE EL AÑO 2016.**

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER

DR. JESUS ANTONIO GAMBOA DEL RIO*

Ciudad de México, a 18 de Julio del 2017.

*Residente de Tercer Año de Pediatría Medica del HG CMN La Raza.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Matrícula: 99011334

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

Dirección: Av Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 44 63 33 33

Correo: s311276@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Matrícula: 10251642

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

Dirección: Av Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 555 451 0690

Correo: polosan@infosel.net.mx

Dr. Miguel Ángel Villasis Kever

Investigador Titular A

Asesor metodológico

Matrícula: 8758077

Servicio: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Adscripción: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Dirección: Av Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 40 67 28 32

Correo: miguel_villasis@hotmail.com

Dr. Jesús Antonio Gamboa del Río

Residente del tercer año de pediatría médica del HG CMN la Raza

Matrícula: 98368614

Servicio: Pediatría

Adscripción: Hospital General. Centro Médico Nacional La Raza

Dirección: Av Adolfo Prieto 1012 Int: GH-1. Colonia del Valle. Ciudad de México. Delegación Benito Juárez.

Teléfono: 55 41 04 61 13

Correo: jesgamdelrio@gmail.com

INDICE

INDICE	3
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACION	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
HIPOTESIS GENERAL	15
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	15
DEFINICION DE VARIABLES	16
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
RECURSOS	19
RESULTADOS	20
DISCUSION	24
CONCLUSION	25
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	26
CONSENTIMIENTO INFORMADO	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA	30

RESUMEN

PREVALENCIA DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS Y SU SUCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN NIÑOS CON CÁNCER Y NEUTROPENIA FEBRIL ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CMN LA RAZA DURANTE EL AÑO 2016.

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Gamboa-del Rio Jesús, Sánchez-Félix Sandra, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), el Journal of Clinical Oncology (ASCO) y el Journal of pediatric Hematology and oncology, definen neutropenia febril como una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 500 células/mm³; Además de fiebre como una temperatura bucal aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora.¹

Una cuenta de 500 células/mm³, o menos, se considera de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda, definida como la cuenta absoluta de neutrófilos de 100 células/mm³ o menos.¹

Objetivo:

Conocer los microorganismos aislados en una población de niños con cáncer, que durante su tratamiento desarrollaron neutropenia febril, sus características demográficas, microbiológicas, de tratamiento, severidad de la enfermedad, comorbilidades asociadas, retrasos de quimioterapia y si hubo utilización o no de clorhexidina durante la curación del catéter venoso central temporal o permanente tipo puerto.

Material y métodos:

Lugar donde se desarrolló el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del primero de Enero al 31 de Diciembre del año 2016.

Diseño de estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Población de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que hayan sido hospitalizados por un cuadro de neutropenia febril durante los meses de enero a diciembre del 2016.

Análisis estadístico.

El análisis descriptivo, los datos cualitativos se presentarán como números absolutos y porcentajes, los cuantitativos como mediana y valores mínimo y máximo ya que no tuvieron distribución normal.

El análisis inferencial, la comparación entre grupos se realizó con prueba exacta de Fisher o chi-cuadrada. Valores $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

Resultados

De los 68 pacientes que tuvieron fiebre y neutropenia durante el año 2016 en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Gaudencio González Garza del CMN La Raz a, fueron 35 mujeres (51.5%) y 33 hombres (48.5%), la mediana de edad fue de 5 años (mínimo 9 meses y máximo de 15 años y 8 meses), el diagnóstico más frecuente fue linfoma 16 pacientes (23.5%), tumores de sistema nervioso central 11 pacientes (16.2%), tumor de Wilms 8 pacientes (11.8%). De los 68 niños que desarrollaron fiebre y neutropenia 14 (20.6%) tuvieron hemocultivos positivos.

Los cinco principales microorganismos aislados en niños con cáncer que desarrollaron fiebre y neutropenia fueron: *Staph. Hominis* 3(21.4%), *Enterococcus faecium* 3(21.4%), *K.pneumoniae* en 2(14.3%) *Pseudomonas* 1(8.8%) y *E. coli* 1(8.8%)

De los 68 pacientes que desarrollaron fiebre y neutropenia durante el 2016, 14 niños tuvieron hemocultivo positivo y recibieron profilaxis antibiótica 5 y aun así se aisló microorganismo en ellos.

De los 68 niños con cáncer que desarrollaron fiebre y neutropenia se diferió la quimioterapia en 13 pacientes de los cuales 4 tuvieron hemocultivos positivos (28.6%) y a 9 (16.7%) hemocultivos negativo. Las causas de diferimiento de quimioterapia fueron la neutropenia prolongada en 6 pacientes, colon neutropénico en 1 paciente, neutropenia severa en 2 pacientes, infección asociada al catéter en 4 pacientes.

Al analizar los 68 casos de niños con cáncer que habían desarrollado fiebre y neutropenia observamos que la quimioterapia que habían recibido estos pacientes fue: VCE en 12 pacientes (17.6%), Protocolo Total XV en 7 pacientes (10.3%), ICE en 7 pacientes (10.3%) PEB en 5 pacientes (7.4%) Protocolo BFM 90 en 5 pacientes (7.4%).

De los 68 niños con cáncer que desarrollaron fiebre y neutropenia en el 2016, recibieron filgrastim 58 pacientes y aun así tuvieron episodio de neutropenia febril.

De los 68 niños con cáncer que desarrollaron fiebre y neutropenia a 55 pacientes se les usó clorhexidina para hacer curaciones de CVC temporal y permanente y a 11 (78.6%) tuvieron hemocultivos positivos y 44 (81.5%) tuvieron hemocultivos negativos, lo cual podemos inferir que el uso de clorhexidina es útil como profilaxis antimicrobiana local.

Discusión

En este grupo de pacientes se ha visto incrementada la incidencia de infecciones por bacterias gram positivas (60-70%), particularmente por estafilococos coagulasa negativos y *staphylococcus aureus* resistente a meticilina debido entre otras cosas, al uso de catéter de larga permanencia. Sin embargo, persisten como patógenos relevantes las bacterias gram-negativas y los hongos *candida parapsilosis* es el principal agente micótico recuperado de infecciones asociadas a catéter y afecta principalmente a pacientes con neutropenia de mayor duración. Dentro de los patógenos gram

negativos más frecuentemente aislados se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Conclusiones

La prevalencia de microorganismos aislados en niños con cáncer que tuvieron fiebre y neutropenia en el 2016 fue de 14 casos (20.5%).

Los cinco principales microorganismos aislados en niños con cáncer que desarrollaron fiebre y neutropenia fueron: *Staph. Hominis* 3(21.4%), con una susceptibilidad antibiótica a ciprofloxacino, clindamicina, gentamicina y levofloxacina y resistente a tetraciclinas. *Enterococcus faecium* 3(21.4%) con una susceptibilidad antibiótica a linezolid, tetraciclinas y resistencia a amikacina, ciprofloxacina, clindamicina y eritromicina. *K.pneumoniae* en 2(14.3%) y sensible a amikacina, meropenem, nitrofurantoina piperacilina-tazobactam y resistente a ampicilina, cefepime, ciprofloxacina. *Pseudomonas* 1(8.8%) sensibles a piperacilina-tazobactam, meropenem, resistentes a amikacina, ampicilina, cefepime, ceftriaxona y ciprofloxacina. *E. coli* 1(8.8%) sensible a amikacina, cefepime, ceftriaxona y ciprofloxacina con resistencia a ampicilina, trimetoprim sulfametoxazol

Antecedentes

La neutropenia febril se define como una temperatura oral igual o mayor a 38.3° ¹, una temperatura mayor de 38°C sostenida por al menos 1 hora, dos mediciones $>38^{\circ}\text{C}$ con espacio de 1 hora entre toma y toma con signos y síntomas de sepsis. Se prefiere no utilizar la temperatura axilar puesto que puede no reflejar con exactitud la temperatura corporal central. La temperatura rectal se evita durante la neutropenia para prevenir la colonización del intestino por organismos que entren de la mucosa circundante o de tejidos blandos.¹ La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos igual o menor a 500 cels/mm^3 o que se espera una caída por debajo de dicha cifra en las próximas 48 horas.² El término “profunda” es usada para describir una neutropenia en la cual la cuenta de neutrófilos absolutos sea $<100\text{ cels/mm}^3$ ³. Considerando bacteriemia cuando existe crecimiento de un organismo que se juzga como no contaminante en un hemocultivo tomado durante un episodio de fiebre y neutropenia.³

La fiebre y neutropenia (FN) son una complicación frecuente en niños que reciben tratamiento con quimioterapia por cáncer.⁴ Incrementa el número de hospitalizaciones, el uso de exámenes de laboratorio y de antimicrobianos. Es la segunda causa de ingreso hospitalario de pacientes en oncología pediátrica después de las admisiones para administración de quimioterapia⁵, esto constituye un gran impacto socioeconómico para la institución tratante, como para la familia. La mayoría de estos, no tendrá una etiología infecciosa documentada.⁵ Ésta solo ocurre en el 20 al 30% de los episodios febriles, donde los sitios más frecuentes de infección son el intestino, pulmón y la piel; la bacteriemia solo se presenta en el 10 al 25% de todos los pacientes.¹

A pesar de que existen avances importantes en la prevención y tratamiento, la FN continúa siendo una causa mayor de morbimortalidad, gastando recursos en salud y retrasando o disminuyendo las

dosis de quimioterapia. En general, la mortalidad se encuentra al rededor del 5% en pacientes con tumores sólidos y hasta del 11% en pacientes con cáncer hematológico. ⁶ La mortalidad incrementa en pacientes con bacteriemia, siendo hasta del 18% en infecciones por gérmenes Gram positivos y del 5% por Gram negativos.

Etiología

La mayoría de las infecciones bacterianas en el paciente con cáncer y neutropenia son causadas por especies de microbiota endógena, seguida en frecuencia por algunos patógenos adquiridos en el medio hospitalario.² En estos pacientes las infecciones bacterianas son las más frecuentes, aunque también se llegan a ver afectados por virus y hongos.⁴

Los agentes etiológicos identificados en las bacteriemias de los pacientes con episodios de neutropenia febril incluyen tanto cocos grampositivos como bacilos gramnegativos ⁵. En las últimas décadas se ha dado un cambio en cuanto al espectro epidemiológico, durante los años 1960's y 1970's los patógenos gram-negativos predominaban. Después, durante los 1980's y 1990's los gram-positivos se volvieron más comunes. ^{1,2,5,6} Reportando aislamiento de bacterias gram-positivas en aproximadamente el 70% de los hemocultivos.⁵ Algunos factores involucrados en estos cambios epidemiológicos son:

1. El aumento en la instalación de catéteres intravasculares, favoreciendo la infección por cocos gram-positivos que colonizan la piel como *Staphylococcus Aureus* coagulasa negativa.¹
2. La toxicidad sobre la mucosa oral en quimioterapia con altas dosis de arabinósido de citosina y la reactivación por virus herpes simple VHS que permite la translocación de *Streptococcus viridans*.
3. El uso de profilaxis de infecciones con fluoroquinolonas, que se ha relacionado a la disminución relativa de Gram negativos.

Así mismo, existe un aumento en las cepas resistentes a los antibióticos tales como la *B-lactamasa* de amplio espectro, *Enterococos* resistentes a Vancomicina y los *Staphylococos* meticilino resistentes. Lo anterior, debido al uso indiscriminado de antimicrobianos de amplio espectro, así como de Vancomicina, aún y cuando no se cuenta con los criterios para su utilización.^{5,6}

La epidemiología varía en los diferentes países; Alemania tiene una predominancia (>50%) de bacterias Gram positivas como causantes de fiebre y neutropenia. ⁷ En un estudio realizado en el 2010, tomando como población a pacientes del SJCRH (Saint Jude Clinical Research Hospital) se determinó que el 63% de los episodios de Fiebre y Neutropenia fueron categorizados con infección bacteriana y 41 de éstos se categorizaron como bacteriemias, en los que la bacteria que más frecuentemente se aisló fue *Streptococcus viridans* 15%, *Pseudomonas* spp 7% y *E. coli* 7%.³

En estudios realizados en Chile, entre 1994 y 2003 se detectaron cultivos positivos en 50% de los episodios de FN. Las etiologías más frecuentes fueron Enterobacteriaceas (36%), *S. coagulasa* negativa (18%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5%).¹ Se reportó que *S. aureus* y *S. coagulasa* negativa presentaban resistencia a la oxacilina en 44 a 55% de los aislados respectivamente. En enterobacterias la resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue del 20 a 26%, aminoglucósidos 15% e imipenem 2%.² En el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín,

Colombia se encontraron como patógenos más frecuentes a Escherichia Coli, Klebsiella pneumoniae, S. coagulans negativa, S. aureus y Pseudomonas aeruginosa en los cuales se encontró sensibilidad a ciprofloxacino, meropenem e imipenem; encontrándose gran resistencia a ceftazidime.

En la UMAE “Dr Gaudencio González Garza” del CM N La Raza, se cuenta con el reporte global de enfermedades nosocomiales del año 2016; en el cual se reportaron un total de 995 infecciones nosocomiales, de las cuales, los diez agentes etiológicos más frecuentes fueron Escherichia coli en un 14.8%, Staphylococcus epidermidis 13.4%, Pseudomonas aeruginosa 9.6%, Klebsiella pneumoniae 9.6%, Candida albicans 8.3%, Acinetobacter baumannii 4.2, Staphylococcus hominis 4%, Enterobacter cloacae 2.8%, Enterococcus faecium 2.8% y Staphylococcus aureus 2.7. Sin embargo, no se cuenta con un reporte de la prevalencia de microorganismos aislados específicamente en niños con neutropenia febril y se enfoca solo en los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales, por lo que los pacientes que ingresan con una infección adquirida en la comunidad, no entran en este listado.⁸

Evaluación de los pacientes con fiebre y neutropenia

El algoritmo de abordaje diagnóstico, y terapéutico se ha establecido en los últimos 40 años guiados por la evidencia y la experiencia a través del tiempo. Las recomendaciones son basadas en la cuidadosa revisión de publicaciones científicas. Cuando la información basada en la evidencia no es suficiente, se realiza un consenso con los expertos miembros del panel, todos ellos con una amplia experiencia en el tratamiento de pacientes neutropénicos.⁹ Sin embargo, la mayoría de los estudios están hechos en adultos. Klaasen y colaboradores desarrollaron y validaron una herramienta para clasificar según el riesgo a los pacientes pediátricos con neutropenia febril: clasificaron como de bajo riesgo a quienes al ingreso tenían un recuento total de monocitos (RAM) mayor de 100/mcL, radiografía de tórax normal, períodos breves de neutropenia (< 7 días de duración) y ninguna enfermedad asociada.^{5,2} En Chile, el comité de infectología de I PINDA considera pacientes de alto riesgo a desarrollar infección bacteriana invasiva a aquellos con PCR >90mg/L, hipotensión arterial, leucemia en recaída, conteo de plaquetas <50,000/mm³, intervalo de último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre <7 días, neutropenia prolongada (>7 días de duración) y profunda (<100 cels/mm³ posterior a quimioterapia).⁵

La evaluación del riesgo para desarrollar complicaciones de una infección grave, debe realizarse al presentarse la fiebre en un paciente tratado con quimioterapia.¹ Siempre teniendo en cuenta que la fiebre puede que sea el único indicio de una infección severa, pues los signos y síntomas de inflamación se encuentran atenuados.^{1,2,5} Con dicha evaluación se determina el tratamiento antimicrobiano empírico a elegir, vía de administración (IV o IM) y su tiempo de duración.¹

Además de los métodos antes mencionados. El médico tratante debe anticipar a los pacientes que son de alto riesgo, mediante la valoración integral del mismo. Conociendo sus antecedentes, como el tipo de cáncer que presenta el paciente, co-morbilidades importantes, cáncer no controlado y la intensidad de la quimioterapia administrada. Debe considerarse cuáles de estos pacientes se pueden beneficiar del tratamiento antimicrobiano profiláctico. Los pacientes que clínicamente se definen como de bajo riesgo se encuentran clínicamente estables y no tienen comorbilidades médicas.¹⁰

Exámenes específicos en el abordaje inicial

Los exámenes de laboratorio en todo paciente con un episodio de neutropenia y fiebre debe estar encaminado a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar el(los) foco(s) infeccioso(s) con su probable etiología y medir parámetros útiles en la predicción del riesgo.^{1,11} Se recomienda solicitar al momento de hospitalizar a todos los pacientes: hemograma con diferencial de leucocitos y recuento de plaquetas, pruebas de funcionamiento renal y hepático para control ante probable nefrotoxicidad y para pacientes con curso complicado de la enfermedad y sospecha de lesión hepatocelular o síndrome colestásico.^{1,5} Además de estos, las guías de Santolaya recomiendan que se tomen de manera inicial una radiografía de tórax, examen general de orina completo, cultivos de sangre y orina.^{2,5} Sin embargo, las guías de la IDSA solo sugieren la radiografía de tórax en caso de que el paciente tenga sintomatología o signos de afectación respiratoria y el examen general de orina solo en caso de existir sintomatología urinaria.^{1,4}

Hemocultivos: Deben tomarse al inicio de la terapia antimicrobiana empírica. En pacientes sin catéter venoso central (CVC) se recomienda la obtención de al menos dos hemocultivos por venopunción, a partir de sitios distintos, y espaciados por 20 a 30 minutos.¹² En pacientes portadores de CVC deben obtenerse tanto hemocultivos periféricos como a través del dispositivo.² En caso de persistir con fiebre, se sugiere tomar dos muestras para hemocultivo (vía catéter central o periférico) en los siguientes 2 días.² Posterior a una respuesta con la terapia inicial, cualquier reincidencia de fiebre debe ser evaluada con cultivos como un nuevo episodio de infección.^{1,4}

Los hemocultivos obtenidos durante la evaluación de la fiebre y neutropenia son esenciales. La mayoría de los pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia tienen un catéter venoso central; en estos pacientes es importante obtener una muestra de cada lumen ya que alguno de ellos puede encontrarse colonizado.⁴ La toma de un cultivo de sangre periférica en conjunto a la del catéter venoso central es controversial, estudios han demostrado que la proporción de bacteriemia detectada solo por cultivos de sangre periférica fue del 13%. Sin embargo, la toma simultánea de cultivo central y periférico puede apoyarnos en el diagnóstico de infecciones relacionadas al catéter.⁵ Se dispone de dos técnicas para documentar una bacteriemia relacionada al CVC. La técnica de tiempos diferenciales y hemocultivos cuantitativos. La primera compara la velocidad con que se detecta crecimiento bacteriano en hemocultivos centrales versus periféricos, considerando indicativo de bacteriemia relacionada a CVC la detección de crecimiento 2 o más horas antes en el cultivo central que en el periférico. Su sensibilidad y especificidad es del 81 y 92% respectivamente. La técnica de hemocultivos cuantitativos son “el estándar de oro”; sin embargo, su costo es elevado y requieren de un sistema de lisis-centrifugación. Una relación 4:1 o 5:1 entre el obtenido vía central y el periférico se considera bacteriemia relacionada a CVC.²

Múltiples variables pueden influenciar el resultado de los hemocultivos, incluyendo el volumen de la muestra, el número de frascos inoculados y la frecuencia de los cultivos.³ En cuanto al volumen mínimo ideal en pacientes pediátricos; existen escalas basadas en el peso del paciente.⁵ Otros estudios sugieren que la toma debe de ser del 1% del volumen circulante total.² Siendo así, un paciente que pesa 10kg, su volumen total (70ml/kg) sería de 700ml, la muestra que se debe tomar es máximo de 7ml.¹

Las guías de Santolaya proponen el siguiente recuadro²:

Edad	Volumen (ml)
Neonatos	1 - 2
1 mes – 2 años	2 – 3
>2 años - <12 años	3 – 5
Adolescentes	5 – 10
Adultos	10 – 20

Los hemocultivos utilizados en la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza, se realizan con frascos VersaTREK®, el cual, es el único sistema que puede detectar cualquier tipo de gas producido o consumido por microorganismos (fundamento RedOx), con una sensibilidad del 98% y especificidad del 99.4%. Se solicita que la muestra sea mínimo de 1ml, con un ideal de 2ml. La muestra enviada se procesa en el sistema VersaTREK® durante un período de 7 días, realizando monitoreo de los hemocultivos cada 24 minutos. Al detectar un hemocultivo con desarrollo, se emite una alarma. Se extrae del sistema y se realiza siembra del mismo en medio Agar sangre, Agar chocolate, MacConkey, sal manitol y CAN. Se incuban durante 24hrs a una temperatura de 37°C. A las 24hrs, el medio se verifica en el sistema Vitek MS®, que trabaja mediante espectrofotometría de masas y sirve para identificar al microorganismo aislado. Otro sistema que se basa en sensibilidad para la identificación de los microorganismos es el sistema Vitek XL2®. Dichos aparatos, son capaces de identificar un microorganismo en 15 minutos.¹³

Los cultivos de los siguientes sitios deben guiarse en los signos y síntomas del paciente y no deben tomarse de manera rutinaria.

Heces: Cualquier espécimen de heces con diarrea debe evaluarse para toxina de Clostridium difficile. El cultivo de heces tiene poco valor diagnóstico.²

Orina: Está indicado solo si existen síntomas de una infección del tracto urinario, si existe una sonda urinaria o si se evidencian datos anormales en el examen general de orina.^{1,4}

Líquido cefalorraquídeo: Indicado solo si existe sospecha de meningitis.¹

Piel: Por aspiración o biopsia de lesiones en las que se sospecha proceso infeccioso. Se debe efectuar un examen citológico, tinción de Gram y cultivo.¹

Especímenes respiratorios. Se debe enviar muestra de esputo en caso de que el paciente presente tos productiva. Las muestras obtenidas por lavado alveolar se recomiendan en paciente con infiltrado de etiología no determinada en la radiografía de tórax. Otras muestras deben enviarse para detección de adenovirus, influenza A y B, Virus sincitial respiratorio y parainfluenza.¹

Radiografía de tórax: Se recomienda solo en pacientes con sintomatología respiratoria para descartar neumonía.^{1,4}

Marcadores inflamatorios: Los estudios científicos y la información actual no es suficiente para recomendar el uso de estos para toma de decisiones en cuanto al uso de antibióticos. Pueden tomarse proteína C reactiva, Interleucina 6 y 8, y procalcitonina.¹

Estrategias de tratamiento

Las decisiones se deben basar en tres factores principales: categorización del episodio en cuanto a riesgo, manifestaciones clínicas que orienten hacia una determinada localización de la infección, y estadísticas microbiológicas de cada institución hospitalaria.^{2,5}

Numerosos estudios han coincidido en estadificar a los pacientes en alto y bajo riesgo para complicaciones en una infección severa, como se definió en párrafos anteriores.

Episodios de neutropenia febril de bajo riesgo

En este grupo, en el que se espera una menor tasa de complicaciones, se han planteado terapéuticas como el uso de antimicrobianos orales, manejo secuencial hospitalizado-ambulatorio y manejo enteramente ambulatorio.²

El uso de antimicrobianos orales se ha evaluado preferentemente como parte de un esquema secuencial: hospitalización del paciente durante 24 a 48 horas para su evaluación e inicio de terapia intravenosa para su evaluación e inicio de terapia intravenosa, seguida del alta hospitalaria con terapia oral, luego de haber descartado una infección grave y habiéndose confirmado la condición de bajo riesgo. En ensayos clínicos se ha observado eficacia terapéutica semejante al comparar la antibioterapia oral con ciprofloxacino o cefixima con ceftriaxona. En cuanto al tratamiento ambulatorio en pacientes de bajo riesgo, se demostró una eficacia terapéutica del 95%. Disminuyó significativamente los costos y adicionalmente se deben considerar las ventajas psicológicas y sociales que ofrece al paciente y su familia.²

Episodios de neutropenia febril de alto riesgo

En el tratamiento de estos pacientes, surgen tres interrogantes: ¿debe contemplarse siempre la cobertura anti *Pseudomonas*? ¿Es suficiente una monoterapia con beta lactámicos o deberá asociarse un aminoglucósido? ¿Es necesario siempre incluir terapia anti cocáceas grampositivas desde el inicio?

En cuanto a la cobertura por *Pseudomonas* spp, se debe considerar que solo el 5% de las bacteriemias en niños. Se han reportado meta-análisis en los que no se evidencian diferencias entre agregar cobertura o no para *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, las guías internacionales recomiendan la cobertura anti-pseudomonas en pacientes catalogados como de alto riesgo. Instituciones donde una vigilancia microbiológica constata la ausencia de *Pseudomonas* spp como agente de bacteriemia en estos pacientes, pueden no seguir esta recomendación.²

La monoterapia con B-Lactámicos no mostró diferencia estadísticamente significativa en mortalidad, ni en fallas terapéuticas, pero sí en frecuencia de efectos adversos, en particular la toxicidad renal. Concluyeron que se puede utilizar en monoterapia con alguno de los siguientes: ceftazidima, cefepima, imipenem, meropenem o piperacilina / tazobactam.²

Cobertura de cocáceas gram positivas en el esquema empírico inicial. Para adoptar esta decisión es necesario considerar la epidemiología institucional de las infecciones y la presencia de elementos clínicos sugerentes de infección por cocáceas grampositivas. La cobertura anti-estafilocócica podrá efectuarse con cloxacilina o vancomicina, la elección dependerá de la frecuencia de aislados de *Staphylococcus* resistentes a oxacilina.²

Evaluación de la respuesta terapéutica

Todos los pacientes con neutropenia febril deben ser valorados diariamente hasta que el RAN sea $>500/\text{mm}^3$ y completen 48 horas de evolución afebril. La eficacia al tratamiento antimicrobiano se evalúa luego de 72 horas de instaurado, y luego cada tres días hasta la resolución del episodio.

La evolución se catalogará como favorable o desfavorable, de acuerdo a los siguientes parámetros:

- Evaluación clínica: control del estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos en el examen físico con búsqueda dirigida de posibles focos de infección.
- Medición seriada de PCR. Realizada los días 1, 2, 3 y de allí en adelante, de acuerdo a la evolución clínica.
- Controles hematológicos con medición del RAM, RAN y plaquetas al día 1, 2 y luego al menos cada dos días, hasta que el RAN sea $>500/\text{mm}^3$ y el RAM $>100/\text{mm}^3$ y el recuento de plaquetas sea $>50,000/\text{mm}^3$

Para poder catalogar la respuesta terapéutica como favorable o desfavorable. Se debe tener en cuenta la duración promedio de cada episodio de fiebre y neutropenia; en niños es de 5 a 7 días en episodios de NF de alto riesgo y de 2 a 3 días en episodios de bajo riesgo^{2,5,8}

Una evolución favorable se define por la estabilización hemodinámica, caída paulatina y significativa de la fiebre, resolución progresiva de los focos infecciosos presentes al ingreso y ausencia de nuevos focos de infección, descenso de al menos 30% del valor observado de PCR el día anterior. De esta manera, al cuarto día de tratamiento, podrá evaluarse el cambio de terapia antimicrobiana, se recomienda continuar con terapia de amplio espectro hasta que el RAN sea $>500/\text{mm}^3$, momento en el que se puede realizar cambio de terapia a una específica, según los microorganismos aislados. Y se recomienda suspender la cobertura anticocáceas positivas y anti *Pseudomonas* sp si la respuesta es favorable y no se han aislado cocáceas positivas ni *Pseudomonas* sp en los cultivos obtenidos al ingreso del paciente.² En caso de instaurarse manejo ambulatorio, deben acudir a valoración con su médico tratante diariamente. Transcurrida la etapa inicial de manejo intrahospitalario (24-48 horas), si el paciente persiste con criterios de bajo riesgo, y se ha comprobado la negatividad de cultivos de sangre y orina, podrá completar su manejo ambulatorio.

Los expertos sugieren que es posible cambiar a terapia oral, posterior al cuarto día si la respuesta fue favorable. Permiten utilizar antimicrobianos orales como cefixima, cefuroxima o ciprofloxacino.²

Por el contrario, una evolución desfavorable en el paciente clasificado como de alto riesgo, se define por inestabilidad hemodinámica, no atribuible a pérdida de volumen, fiebre persistente, aparición de un nuevo foco infeccioso, mediciones de PCR sin reducción significativa a partir del tercer día o en ascenso. Persistencia de cultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento. Una evolución desfavorable al cuarto día obliga a una re-evaluación clínica y de laboratorio del paciente, y a

realizar reajustes en la terapia antimicrobiana en curso, que contempla realizar una exploración física metódica, obtener nuevas muestras para cultivos de sangre, orina y otros sitios eventuales de infección, efectuar radiografía de tórax, ecocardiograma en paciente con catéter venoso central y otros estudios por imagen que se requieran según la orientación clínica.²

Hasta superar la neutropenia severa, se recomienda el uso de terapia activa frente a bacilos gram negativos y cóceas grampositivas, por riesgo de sobreinfecciones. Una vez que el RAN sea $>500/\text{mm}^3$, quedará con terapia específica contra la cepa bacteriana aislada.²

La duración de la terapia antimicrobiana se establecerá de acuerdo a la evaluación de riesgo. En los pacientes con episodio de alto riesgo se extenderá hasta que el paciente esté al menos 48 horas afebril con RAN $>500/\text{mm}^3$ por dos días consecutivos, completando un mínimo de 7 días. Si permanecen con neutropenia severa, en que no se anticipa la recuperación medular, se recomienda prolongar el tratamiento antimicrobiano a 14 días. En los pacientes de bajo riesgo, si se objetiva la presencia exclusiva de una infección viral como causa de la fiebre, se puede suspender el tratamiento antimicrobiano y realizar vigilancia diaria hasta que el RAN sea $>500/\text{mm}^3$.

Uso de clorhexidina en la curación catéteres venosos centrales

La clorhexidina es una bisbiguanida cationica desarrollada en Inglaterra en 1954. Su actividad antimicrobiana es atribuida a su unión y disrupción de la membrana citoplásmica, que alteran el equilibrio osmótico y causan precipitación de los contenidos celulares. Es ampliamente activa contra bacterias Gram positivas, Gram negativas, anaerobias facultativas y aerobias, y, en menor medida, contra hongos y levaduras. Presenta actividad residual de hasta seis horas.¹⁴

Las bacteriemias asociadas a catéteres vasculares presentan una tasa de mortalidad atribuible de 12% a 25%, prolongación por 10 a 40 días y costos marginales para el sistema de salud de hasta US\$ 35,000 por episodio. La curación de catéteres vasculares con clorhexidina, ha demostrado ser una medida para disminuir la tasa de infecciones asociadas al uso de catéteres centrales. También, se ha demostrado que los catéteres impregnados en su exterior con clorhexidina presentan tasas menores de colonización y tendencia a tasas menores de bacteriemia, en comparación con los catéteres sin impregnar.

En un estudio cuasi experimental llevado a cabo en una institución de cuidados prolongados, se encontró una reducción de 99% en las tasas de bacteriemia asociada a catéteres venosos centrales cuando se implementaba el lavado diario con clorhexidina. Lo mismo se observó en una unidad de cuidados en la que, después de implementar el lavado diario con clorhexidina al 2% sin enjuagar, se observó una reducción significativa de bacteriemia asociada al catéter venoso central (de 5,31 a 0.69 casos por 1.000 ($p=0,006$)).

De acuerdo con los hallazgos de diversos estudios, las guías para la prevención de infecciones asociadas a los catéteres intravasculares de los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* y las guías de práctica clínica para el uso de antibióticos en pacientes neutropénicos con cáncer, recomiendan el uso de una solución a base de clorhexidina para la antisepsia cutánea antes de la inserción de un catéter venoso central.

En la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza” se comenzó a utilizar clorhexidina en la curación de catéteres venosos centrales en el mes de enero del 2016, aún no se tiene un reporte de efectividad o resultados en cuanto a disminución de la tasa de bacteriemias asociadas a catéteres venosos centrales.

JUSTIFICACION

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), el Journal of Clinical Oncology (ASCO) y las guías para el manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre de Santolaya, establecen que el tratamiento antimicrobiano en el paciente con neutropenia febril debe tener cobertura para los microorganismos que se aíslan con más frecuencia en cada centro hospitalario. Para ello, es importante conocer cuáles son los microorganismos que se aislaron con más frecuencia en nuestra UMAE. Actualmente el servicio de epidemiología no cuenta con un reporte de la prevalencia de los microorganismos aislados específicamente en niños con neutropenia febril. Nosotros consideramos que podríamos establecer un reporte de los microorganismos aislados en el año previo al momento del estudio y su patrón de susceptibilidad para apoyar la elección del esquema antimicrobiano inicial en nuestro centro hospitalario. Lo cual, ayudará a una mejor respuesta del paciente, reducir la resistencia a antimicrobianos, los días de estancia intrahospitalaria y los costos por internamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante un proceso de fiebre y neutropenia en el paciente con cáncer, no se puede recomendar un esquema antimicrobiano para todos los pacientes y a que el tratamiento debe estar dirigido a la microbiota de cada centro hospitalario. Actualmente no se cuenta con un reporte de los microorganismos aislados con más frecuencia en niños con cáncer y neutropenia febril del servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”.

Las recomendaciones de las guías establecen que el tratamiento inicial y las modificaciones subsecuentes deberán realizarse de acuerdo a las circunstancias clínicas del paciente y los datos de la epidemiología local. Por lo tanto, el tratamiento establecido en las guías pudiera no ser el adecuado para nuestra población atendida.

PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuáles fueron los microorganismos aislados y su patrón de susceptibilidad antimicrobiana en los pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril del servicio de oncología pediátrica en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido del primero de enero al 31 de diciembre del 2016?

HIPOTESIS GENERAL

No se requiere, puesto que el presente, es un estudio de tipo descriptivo.

OBJETIVO GENERAL

Conocer el aislamiento de microorganismos y su patrón de susceptibilidad antimicrobiana en una población oncológica afectada por neutropenia febril que fueron atendidos en el Hospital General "Dr Gaudencio González Garza" del CMN La Raza.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer si el paciente recibió profilaxis antimicrobiana y si a pesar de ello se aisló un microorganismo.

Averiguar si existió retraso en el esquema de quimioterapia en los pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril.

Conocer los esquemas de quimioterapia que se administraron y ocasionaron la neutropenia febril.

Saber si el paciente recibió profilaxis para la neutropenia con filgrastim y si a pesar de ello desarrolló neutropenia febril.

Conocer si hubo uso de clorhexidina en las curaciones del catéter temporal o permanente tipo puerto.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del primero de Enero al 31 de Diciembre del 2016.

Diseño de estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Población de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que hayan sido hospitalizados por un cuadro de neutropenia febril en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el primero de enero al 31 de diciembre del 2016.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes pediátricos, masculinos y femeninos, mayores de un mes de edad y menores de 16 años, con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril, que hayan sido hospitalizados en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo comprendido del primero de enero al 31 de diciembre del 2016.

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes pediátricos oncológicos, que cursaban con inmunodeficiencia previamente conocida, anemia aplásica, neutropenia crónica severa (congénita, cíclica, autoinmune).
- Expedientes de pacientes pediátricos oncológicos, con fiebre y cifras de neutrófilos mayores a 1000 cels/mm³.

Criterios de eliminación:

- Expedientes clínicos incompletos.

Cálculo de la muestra

En este tipo de estudio no se requiere cálculo de la muestra.

Definición de variables

Variable	Definición	Escala de medición	Unidades de medición	Bibliografía
Sexo.	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativa Femenino, masculino		Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o plantas. Se expresa en meses o años.	Cuantitativa	Años/meses	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Factor estimulante de colonias	Sustancia obtenida por recombinación genética, que estimula la producción de células	Cualitativa	Filgrastim, Pegfilgrastim	Diccionario especializado de Cancerología, (Instituto Nacional del Cáncer, cáncer.gob, Ed 8ª.

	sanguíneas. Entre los factores estimuladores de colonias, están los factores estimuladores de colonias de granulocitos (FEC-G), los factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y la promegapoyetina.			2010).1210
Esquema de quimioterapia utilizada	Fármaco citotóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo a un protocolo establecido, que puede causar efectos adversos.	Cualitativa	ICE, VIP, VAC-EPI, CFA/VP16, CDDP-EPI, CFA+Epi+CDDP.	Diccionario especializado de Cancerología, (Instituto Nacional del Cáncer, cáncer.gob, Ed 8ª. 2010).850/1340
Tipo de tumor	Estirpe histopatológica, que establece el tipo de cáncer del que se trata.	Cualitativa	Tumor de sistema nervioso central, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo, sarcoma de Ewing, otro sarcoma de partes blandas, retinoblastoma, entre otros tumores.	
Cuenta absoluta de neutrófilos	Número total de neutrófilos en sangre periférica, (reportada en biometría hemática), con expresión en células/mm ³ .	Cuantitativa	Número de células por milímetro cúbico, después del termino de ciclo de quimioterapia	St. Jude Children's Research Hospital, may, 2003. https://www.stjude.org
Neutropenia febril secundaria a quimioterapia	Número de neutrófilos totales < 1000 cels/mm ³ . dentro de los 21 días consecutivos después de haber dado un ciclo de quimioterapia.	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Microorganismo Aislado	Organismo microscópico (bacteria u hongo), capaz de producir enfermedad,	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente (en hemocultivos centrales, periféricos,	Diccionario Académico de la Medicina, [versión electrónica],

	y que ha sido aislado en un medio de cultivo.		urocultivos, coprocultivos, etc.)	Ed. 3 2013. http://www.idiomamedico.org
Susceptibilidad antimicrobiana	La respuesta de una bacteria aislada a la confrontación in vitro de un antimicrobiano	Cuantitativa continua	CMI – Sensible Intermedia Resistente	Según la Sociedad Americana de Microbiología [versión electrónica] http://www.paho.org
Comorbilidad	Coexistencia en el mismo individuo de un trastorno inducido por una entidad distinta a la que se encuentra en cuestión.	Cualitativa dicotómica	Presente-Ausente (por ejemplo: colitis neutropénica, choque séptico, mucositis, etc.)	Según la OMS, 2004. [versión electrónica] http://www.who.int >mediacentrer
Diferimiento en la aplicación del siguiente ciclo de quimioterapia programado	Diferir: retrasar o suspender la aplicación de una acción.	Cualitativa dicotómica	Si /No (ejemplo: postergar la aplicación o el ciclo de quimioterapia que se tenía programado, en un paciente con neutropenia severa)	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Número de ciclos (de quimioterapia)	Cantidad referente a una serie de fases por las que pasa un fenómeno periódico.	Cuantitativa	Del 1 al 12, consecutivos. (Ejemplo: Número de ciclos de quimioterapia que ha recibido el paciente desde el momento que inicio el tratamiento a la fecha actual).	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Uso de clorhexidina	Sustancia antiséptica de acción bactericida y fungicida, perteneciente al grupo de las biguanidas y se utiliza en concentraciones 0,5%, 2%, 4% y 5%.	Cualitativa dicotómica	Si /No (ejemplo: Si significa que se utilizó clorhexidina en la curación de el catéter temporal o permanente tipo puerto	Essential Medicines. World Health Organization. Octubre del 2013.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

El presente es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que hayan cursado con un episodio de fiebre asociado a neutropenia (neutrófilos absolutos de menos de 500 cels/mm³) en el período comprendido entre el 1° de Enero y el 31 de Diciembre del 2016, se les realizó revisión del expediente clínico para extraer de ahí las características demográficas del paciente y que haya reporte de fiebre verificada. Se revisaron sus resultados de laboratorio, para saber la cifra inicial de neutrófilos absolutos, el período de tiempo que tardó recuperar una cifra de neutrófilos absolutos por arriba de 1000 cels/mm³ y si se catalogó como una neutropenia febril prolongada (más de 7 días). Por último, se documentó si hubo o no microorganismo aislado y su patrón de susceptibilidad antimicrobiana. Así mismo, si hubo o no una comorbilidad asociada en ese periodo. Además se identificó en carnets de quimioterapia si hubo retraso para la aplicación de la quimioterapia, así como el esquema de quimioterapia al que fue sometido. Se hizo revisión en cuanto a la terapéutica y aplicación de filgrastim y se documentó si se utilizó o no clorhexidina en la curación de catéteres venosos centrales temporales y permanentes tipo puerto. Los resultados se validaron mediante el sistema SPSS, mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis descriptivo, los datos cualitativos se presentaron como números absolutos y porcentajes, los cuantitativos como mediana y valores mínimo y máximo ya que no tuvieron distribución normal.

El análisis inferencial, la comparación entre grupos se realizó con prueba exacta de Fisher o chi-cuadrada. Valores $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

ASPECTOS ETICOS

Este tipo de estudio implica a una investigación retrospectiva de expedientes clínicos, que no incluye riesgo de acuerdo al reglamento de investigación en salud, debido a que es un estudio únicamente observacional y descriptivo.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

No requeridos.

RECURSOS MATERIALES:

Expedientes clínicos y electrónicos de pacientes pediátricos con cáncer y un episodio de neutropenia febril que fueron hospitalizados en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el 1° de enero al 31 de diciembre del 2016.

Hoja de recolección de datos, car net de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

RESULTADOS

De los 68 pacientes que tuvieron fiebre y neutropenia durante el año 2016 en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Gaudencio González Garza del CMN La Raza, fueron 35 mujeres (51.5%) y 33 hombres (48.5%), la mediana de edad fue de 5 años (mínimo 9 meses y máximo de 15 años y 8 meses), el diagnóstico más frecuente fue linfoma 16 pacientes (23.5%), tumores de sistema nervioso central 11 pacientes (16.2%), tumor de Wilms 8 pacientes (11.8%). De los 68 niños que desarrollaron fiebre y neutropenia 14 (20.6%) tuvieron hemocultivos positivos.

Tabla 1. Características generales de los 68 pacientes con cáncer incluidos

Característica	n	%
Edad		
Lactantes	15	22.1
Preescolares	24	35.3
Escolares	10	14.7
Adolescentes	19	27.9
Sexo		
Masculino	33	48.5
Femenino	35	51.5
Diagnóstico oncológico		
Linfoma	16	23.5
Tumor Sistema Nervioso Central	11	16.2
Tumor Wilms	8	11.8
Sarcoma partes blandas	6	8.8
Neuroblastoma	6	8.8
Tumor células germinales	5	7.3
Histiocitosis	4	5.9
Rabdomiosarcoma	3	4.4
Tumor de Ewing	3	4.4
Blastoma pleuropulmonar	2	2.9
Osteosarcoma	2	2.9
Sarcoma hepático	1	1.5
Leucemia células dendríticas	1	1.5
Hemocultivo positivo	14	20.6

Tabla 2. Quimioterapia que recibían en el momento del evento de fiebre y neutropenia (N = 68).

Esquema de quimioterapia	n	%
VCE (vincristina, ciclofosfamida, epirubicina)	12	17.6
Total XV (linfoma linfoblástico y leucemia cél. dendríticas)	7	10.3
ICE (Ifosfamida, carboplatino, etopósido)	7	10.3
PEB (cisplatino, etopósido, bleomicina)	5	7.4
BFM90 (protocolo linfomas de células T)	5	7.4
VEC + IE (vincristina, epirubicina, ciclofosfamida/ ifosfamida y etopósido)	5	7.4
ICE + temozolamida	4	5.9
Ara-C + VP16	4	5.9
VIP (cisplatino, ifosfamida y etopósido)	4	5.9
Ifosfamida / doxorubicina	4	5.9
BFM95 (esquema linfomas de células B)	3	4.4
CHOP (ciclofosfamida, epirubicina, vincristina, prednisona)	2	2.9
VIE (vincristina, ifosfamida, etopósido)	2	2.9
EURAMOS (esquema osteosarcomas; alterna metotrexate, cisplatino, doxorubicina)	2	2.9
VAMP (vinblastina, doxorubicina, metotrexate, prednisona)	1	1.5
BEACOPP (bleomicina, etipósido, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona, dacarbazina)	1	1.5

Tabla 3. Tipo de aislamiento microbiológico de los 14 pacientes pediátricos con cáncer que tuvieron hemocultivos positivos.

Germen	n	%
Staph. hominis	3	21.4
Enterococcus faecium	3	21.4
K. pneumoniae	2	14.3
Pseudomonas	1	8.8
E. coli	1	8.8
Staph. haemolyticus	1	7.1
Acinetobacter haemolyticus	1	7.1
Staph. maltophilia	1	7.1
Staph. epidermidis	1	7.1

Los cinco principales microorganismos aislados en niños con cáncer que desarrollaron fiebre y neutropenia fueron: Staph. Hominis 3(21.4%), con una susceptibilidad antibiótica a ciprofloxacino, clindamicina, gentamicina y levofloxacina y resistente a tetraciclinas. Enterococcus faecium 3(21.4%) con una susceptibilidad antibiótica a linezolid, tetraciclinas y resistencia a amikacina, ciprofloxacina, clindamicina y eritromicina. K.pneumoniae en 2(14.3%) y sensible a amikacina, meropenem, nitrofurantoina piperacilina-tazobactam y resistente a ampicilina, cefepime, ciprofloxacina. Pseudomonas 1(8.8%) sensibles a piperacilina-tazobactam, meropenem, resistentes a amikacina, ampicilina, cefepime, ceftriaxona y ciprofloxacina. E. coli 1(8.8%) sensible a amikacina, cefepime, ceftriaxona y ciprofloxacina con resistencia a ampicilina, trimetoprim sulfametoxazol.

Tabla 4. Comparación de algunas características entre pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia, con y sin hemocultivos positivos.

Variable	Hemocultivo positivo N = 14	Hemocultivo negativo N = 54	p
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
Aplicación filgrastim	12 (92.3)*	46 (86.8)	0.58
Neutrófilos absolutos < 100 cel./mL	5 (35.7)	29 (53.7)	0.36
Neutropenia prolongada	6 (42.9)	8 (14.8)	0.02
Diferimiento QT	4 (28.6)	9 (16.7)	0.44
Causa diferimiento QT			
Neutropenia prolongada	-	6	
Colon neutropénico	-	1	
Neutropenia severa	-	2	
Infección relacionada a catéter	4**	-	
Uso clorhexidina	11 (78.6)	44 (81.5)	0.80

* Un paciente de cada grupo no se pudo determinar si había o no recibido.

** Bacterias aisladas en cada uno de estos pacientes: *Pseudomonas*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus hominis*

De los 68 pacientes que desarrollaron fiebre y neutropenia durante el 2016, 14 niños tuvieron hemocultivo positivo y recibieron profilaxis antibiótica 5 y aun así se aisló microorganismo en ellos.

De los 68 niños con cáncer que desarrollaron fiebre y neutropenia se diferió la quimioterapia en 13 pacientes de los cuales 4 tuvieron hemocultivos positivos (28.6%) y a 9 (16.7%) hemocultivos negativo. Las causas de diferimiento de quimioterapia fueron la neutropenia prolongada en 6 pacientes, colon neutropénico en 1 paciente, neutropenia severa en 2 pacientes, infección asociada al catéter en 4 pacientes.

Al analizar los 68 casos de niños con cáncer que habían desarrollado fiebre y neutropenia observamos que la quimioterapia que habían recibido estos pacientes fue: VCE en 12 pacientes (17.6%), Protocolo Total XV en 7 pacientes (10.3%), ICE en 7 pacientes (10.3%) PEB en 5 pacientes (7.4%) Protocolo BFM 90 en 5 pacientes (7.4%).

De los 68 niños con cáncer que desarrollaron fiebre y neutropenia en el 2016, recibieron filgrastim 58 pacientes y aun así tuvieron episodio de neutropenia febril.

De los 68 niños con cáncer que desarrollaron fiebre y neutropenia a 55 pacientes se les usó clorhexidina para hacer curaciones de CVC temporal y permanente y a 11 (78.6%) tuvieron hemocultivos positivos y 44 (81.5%) tuvieron hemocultivos negativos, lo cual podemos inferir que el uso de clorhexidina es útil como profilaxis antimicrobiana local.

DISCUSION

Los pacientes oncológicos son susceptibles de contraer infecciones debido a que sufren alteraciones en los mecanismos de defensa, ya sea por la enfermedad de base misma o por los agentes antineoplásicos utilizados. Es así que las infecciones representan la principal causa de morbimortalidad en esta población. Los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre constituyen el grupo de mayor riesgo y urgencia infectológica, ya que las infecciones en estos pacientes pueden no revelar signos clínicos y ser de evolución rápida y fulminante.

En este grupo de pacientes se ha visto incrementada la incidencia de infecciones por bacterias gram positivas (60-70%), particularmente por estafilococos coagulante negativos y staphylococcus aureus resistente a meticilina debido entre otras cosas, al uso de catéter de larga permanencia. Sin embargo, persisten como patógenos relevantes las bacterias gram-negativas y los hongos candida parapsilosis es el principal agente micótico recuperado de infecciones asociadas a catéter y afecta principalmente a pacientes con neutropenia de mayor duración. Dentro de los patógenos gram negativos más frecuentemente aislados se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Otros agentes que se recuperan con menor frecuencia, como el complejo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter spp* pueden producir algunas ocasiones shock séptico. Dado el uso frecuente de antimicrobianos en este grupo de pacientes se ha observado también un incremento en el espectro de resistencia que exhiben los microorganismos implicados, lo que puede conducir a errores en la instauración de un tratamiento y consiguientes fallas terapéuticas. Motivo este trabajo la intención de conocer la frecuencia de los distintos microorganismos causantes de bacteremias y fungemias en los pacientes oncológicos del hospital y evaluar la situación epidemiológica del lugar donde se encuentra el niño internado. El uso de catéter de larga permanencia y el contacto con superficies mucosas favorecería la entrada de microorganismos.

Es importante recordar que la diseminación de cepas resistentes se produce sobre todo a través de las manos del personal de la salud y que el 30 al 40 % de las infecciones intrahospitalarias se deben a esta causa, por lo tanto, resulta imprescindible tomar medidas de control, no sólo en cuanto al uso indiscriminado de antibacterianos, sino también en la concientización del personal acerca de la importancia del lavado de manos para poder prevenir y controlar las infecciones en estos pacientes. La vigilancia continua de los patrones de sensibilidad es importante para establecer los tratamientos antimicrobianos empíricos en el paciente oncológico.

CONCLUSION

La prevalencia de microorganismos aislados en niños con cáncer que tuvieron fiebre y neutropenia en el 2016 fue de 14 casos (20.5%).

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PREVALENCIA DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS Y SU SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN NIÑOS CON CANCER Y NEUTROPENIA FEBRIL ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CMN LA RAZA DURANTE EL AÑO 2016.

Variable	Unidades de medición	Dato registrado
Folio		
Nombre		
Sexo.	Femenino, masculino	
Edad.	<i>Años/meses</i>	
Factor estimulante de colonias	Filgrastim, Pegfilgrastim	
Esquema de quimioterapia utilizada	ICE, VIP, VAC-EPI, CFA/VP16, CDDP-EPI, CFA+Epi+CDDP.	
Tipo de tumor	Tumor de sistema nervioso central, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo, sarcoma de Ewing, otro sarcoma de partes blandas, retinoblastoma, entre otros tumores.	
Cuenta absoluta de neutrófilos	Número de células por milímetro cúbico, después del termino de ciclo de quimioterapia	
Neutropenia febril secundaria a quimioterapia	Presente/ausente	
Microorganismo Aislado	Presente/ausente (en hemocultivos centrales, periféricos, urocultivos, coprocultivos, etc.)	
Susceptibilidad antimicrobiana	CMI – Sensible	

	Intermedia Resistente	
Comorbilidad	Presente-Ausente (por ejemplo: colitis neutropenica, choque séptico, mucositis, etc.)	
Diferimiento en la aplicación del siguiente ciclo de quimioterapia programado	Si /No (ejemplo: postergar la aplicación o el ciclo de quimioterapia que se tenía programado, en un paciente con neutropenia severa)	
Número de ciclos (de quimioterapia)	Del 1 al 12, consecutivos. (Ejemplo: Número de ciclos de quimioterapia que ha recibido el paciente desde el momento que inicio el tratamiento a la fecha actual).	
Uso de clorhexidina	Si /No (ejemplo: Si significa que se utilizó clorhexidina en la curación de el catéter temporal o permanente tipo puerto	



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	PREVALENCIA DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS Y SU SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN NIÑOS CON CANCER Y NEUTROPENIA FEBRIL ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CMN LA RAZA DURANTE EL AÑO 2016.
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA
Lugar y fecha:	Ciudad de México. 18 de Julio del 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Justificación: Este estudio se realizará para conocer las bacterias que afectan con más frecuencia a los pacientes con cáncer y neutropenia febril y así mismo, conocer cuál es el mejor antibiótico para tratarlos.
Procedimientos:	No se realizará ningún procedimiento distinto a lo que se hace con los demás pacientes que presentan su enfermedad. Solo se realizará una revisión de su expediente.
Posibles riesgos y molestias:	Solo se revisará su expediente, por lo que no existe ningún riesgo para su paciente ni le causaremos ninguna molestia
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ningún beneficio directo a usted.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados del estudio no se le darán a conocer directamente. Sin embargo serán de utilidad para mejorar la atención de los pacientes que presentan la enfermedad de su paciente.
Participación o retiro:	A voluntad del paciente, o su padre o tutor. La atención del paciente no se modificará esté o no esté en el estudio.
Privacidad y confidencialidad:	La información que se obtenga de su expediente será para uso exclusivo del estudio. Nunca se darán a conocer sus datos personales.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Se conocerán las bacterias que más

frecuentemente afectan a los pacientes con cáncer que cursen con un episodio de neutropenia febril y a qué antibióticos son más sensibles.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Colaboradores:

Dra Sandra Alicia Sánchez Pérez, Dr Miguel Ángel Villasis Keever, Dr Jesús Antonio Gamboa del Río

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- ¹ Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A Sepkowitz et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with cáncer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines. 2011; (4): 56-93
- ² María Elena Santolaya, Ricardo Rabagliati et al. Manejo Racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev Chil Infect, 2005, Vol.(22) Páginas 79-113
- ³ Hana Hakim, Patricia Flynn, Katherine Knapp et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cáncer. J Pediatr Hematol Oncol. 2010. Vol(9): 623-629.
- ⁴ Thomas Lehrnbecher, Robert Phillips, Sarah Alexander et al. Guideline for the Management of fever ant neutropenia in Children with Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. JCO. 2012, Vol(30): 1-12.
- ⁵ Jaramillo-Arango Carolina, Valencia-Montoya Isabel, Aristizábal-Gil María. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. IATREIA 2009, Vol. 22(3): 235-245.
- ⁶ J. de Naurois, Novitzky-Basso et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2010. Vol(21): 252-256.
- ⁷ Olaf Penack, Carolin Becker, dieter Buchedt, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 update guidelines from the infectious diseases Working party of the German Society of the German Society of Hematology and medical Oncology (AGIHO).
- ⁸ Base de datos epidemiológicos del servicio de Epidemiología de la UMAE “Dr Gaudencio González Garza” del centro médico nacional La Raza.
- ⁹ Chris D. Barton, Lucy K. Waugh et al. Febril neutropenia in children treated for malignancy. J infect. 2015, Vol(xx): 1-9.
- ¹⁰ Kenneth V.I. Roltson. Neutropenic Fever and Sepsis: Evaluation and Management. Cancer treatment and research. Vol(161): 181-202.
- ¹¹ María Paula González, Luis Miguel Sosa, Ernesto Rueda-Arenas. Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. Med UIS. 2015;28(3): 353-362
- ¹² Jessica Bate, Faith Gibson, Emma Johnson, et al. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cáncer patients. NICE clinical Guideline. 2013;98 73-75
- ¹³ Thermo Fisher Scientific Inc. 2011. Ficha técnica de la empresa.
- ¹⁴ Maya-Juan José, Jamil-Ruiz Sory, Pacheco Robinson, Valderrama-Sandra Liliana, Villegas-María Virginia. Papel de la clorhexidina en la prevención de las infecciones asociadas a la atención en salud. Infecto 2011; 15(2): 98-107.