



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TÍTULO DE TESIS:

**“AGENTES ETIOLÓGICOS Y PATRONES DE SENSIBILIDAD
EN HEMOCULTIVOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA
Y NEUTROPENIA Y FIEBRE EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL EN LA CIUDAD DE MÉXICO”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:
DRA. DANIA JUDITH JUÁREZ PADILLA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA**

**CO-TUTOR:
DR. EDUARDO ARIAS DE LA GARZA**

CIUDAD DE MÉXICO, 2019.





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.

**"AGENTES ETIOLÓGICOS Y PATRONES DE SENSIBILIDAD EN
HEMOCULTIVOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA Y
NEUTROPENIA Y FIEBRE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN LA
CIUDAD DE MÉXICO"**

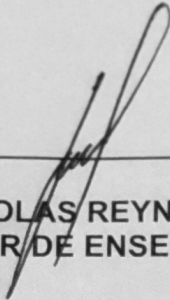
1. MARCO TEÓRICO

1.1. Introducción

1.2. Epidemiología

1.3. Etiología

1.4. Diagnóstico



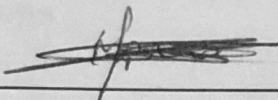
DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

2. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1. Tipo de investigación

3. JUSTIFICACIÓN

4. OBJETIVOS



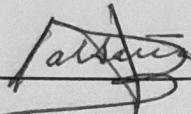
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

4.1. Objetivo general

4.2. Objetivos específicos

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño de estudio



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGÍA**

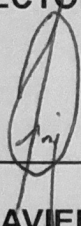
5.2. Casos

5.2.1. Selección de pacientes

5.2.2. Criterios de inclusión

5.3. Tratamiento

5.4. Procedimientos



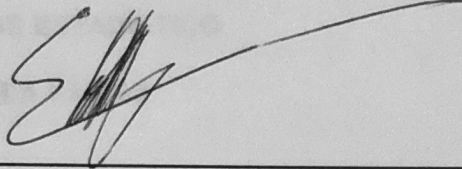
DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA
TUTOR DE TESIS

6. PLAN DE ANÁLISIS

7. CONSIDERACIONES

8. RESULTADOS

9. DISCUSIÓN



DR. EDUARDO ARIAS DE LA GARZA
CO-TUTOR DE TESIS

10. CONCLUSIONES

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Introducción

1.2. Epidemiología

1.3. Evaluación de laboratorio

1.4. Categorización de riesgo al ingreso

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Pregunta de investigación

3. JUSTIFICACIÓN

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

4.2 Objetivos específicos

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño de estudio

5.2 Criterios de selección

5.2.1. Criterios de inclusión

5.2.2. Criterios de exclusión

5.3 Tamaño de muestra

5.4 Procedimiento

6. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

8. RESULTADOS

9. DISCUSION

10. CONCLUSIONES

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud en todo el mundo. Solo el 20% de los niños del mundo se beneficiaban con una terapia adecuada en las décadas pasadas. El problema se hace más evidente en los países con recursos limitados a causa del aumento sustancial de la población infantil y el bajo nivel socio-económico. Se estima que el cáncer es la tercera o cuarta causa de muerte en niños de países en desarrollo, incluido nuestro continente.

Los niños con cáncer presentan diferente tipo y gravedad de inmunocopromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La presencia de neutropenia y fiebre (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica. Se estima que un niño con leucemia linfoblástica aguda (LLA) recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, periodo en el que presenta alrededor de seis episodios de NF. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbimortalidad. El abordaje diagnóstico, terapéutico y las medidas de prevención de las infecciones en forma apropiada constituyen un desafío para todo el personal de salud que trata a diario a estos enfermos. (1)

1.2. Epidemiología

Los niños con NF presentan infecciones bacterianas, virales y fúngicas. Respecto a las infecciones bacterianas, se les considera la complicación infecciosa más frecuente y se presentan en estadios tempranos del episodio. Entre 15 y 25% de los niños con NF presentarán bacteriemia, y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas. Las infecciones fúngicas usualmente ocurren más tardíamente dentro de los episodios de NF, y el médico clínico debe considerarlas en un niño que permanece con neutropenia profunda y fiebre luego de al menos 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado (1).

En las últimas dos décadas se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones en pacientes con NF. Estas modificaciones han obedecido a diversos factores: nuevos tratamientos quimioterápicos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, presión de selección creada por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales (CVC), mayor número de procedimientos invasores y mayor tiempo de internación de los pacientes.

Actualmente, la mayoría de las bacteriemias son secundarias a microorganismos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), sin embargo varios estudios muestran lo contrario (2,3). Otra consecuencia del uso de antibióticos en la oncología pediátrica es la aparición de bacterias Gram negativas y Gram positivas multidrogasresistentes. La resistencia a los antibióticos se ha asociado con episodios bacteriémicos más prolongados y un peor resultado en niños neutropénicos con cáncer. En realidad, la resistencia a los antimicrobianos es un problema creciente en todo el mundo (4). La Organización Mundial de la Salud ha identificado recientemente la

resistencia a los antimicrobianos como una de las tres mayores amenazas para la salud humana. Para evaluar la efectividad del tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril en pacientes con cáncer infantil, se necesita conocer el espectro microbiológico de los patógenos involucrados, sin embargo, solo se han realizado pocos estudios pediátricos hasta la fecha (5).

1.3. Evaluación de laboratorio

Dentro de los exámenes complementarios, todos los niños con NF deberán tener a su ingreso una serie de al menos dos hemocultivos periféricos, de punciones diferentes, separados cada uno de ellos por 20 minutos, y una serie de hemocultivos a través de cada lumen del CVC, en aquellos pacientes que lo tienen.

La cantidad de sangre a extraer deberá ser proporcional a la cantidad de medio de cultivo del frasco, siendo en general aceptable una dilución de 1/5 a 1/10. El volumen recomendado en niños es entre 2 y 5 ml; en adolescentes es de 10 ml, similar al recomendado en adultos. En general, los métodos automatizados de hemocultivos permiten la detección rápida de los patógenos (1-1.5 días de media), minimizan las contaminaciones pues están expuestos a una menor manipulación en el laboratorio y son considerados métodos ideales en pediatría. (1,6)

1.4. Categorización de riesgo al ingreso

El enfoque de diagnóstico y manejo del paciente que cursa con un episodio de NF fue uniforme hasta inicios de los años 90, basándose en una pronta hospitalización e inicio de terapia antimicrobiana empírica, de amplio espectro, cuya duración dependía de la resolución del cuadro febril y la recuperación de la médula ósea. (1,7).

Se ha intentado definir mediante parámetros objetivos, qué factores predicen la probabilidad de estar cursando con una infección bacteriana invasiva en el contexto de un episodio de NF. Así se ha explorado factores relacionados con la patología oncológica, la presencia de comorbilidades, el grado de compromiso medular, y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso (8).

La categorización en grupos de riesgo ha permitido implementar estrategias de manejo selectivo más conservadoras para los episodios de bajo riesgo, con importantes beneficios, tanto para el paciente como para los sistemas de salud. (9)

Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre
Edad > de 12 años
Tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor
Intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días
Predicción de duración de la neutropenia > 7 días
Fiebre >39 ° axilar
Signos clínicos de sepsis

Compromiso respiratorio y/o intestinal
Co-morbilidad asociada
RAN < 100 cél/mm ³
RAM < 100 cél/mm ³
Recuento de plaquetas < 50,000 cél/mm ³
Proteína C reactiva sérica >90 mg/L
Interleuquina 8 > 300 pg/mL
Presencia de bacteriemia

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La terapia antineoplásica en los pacientes pediátricos tiene un alto impacto en la inmunidad, tanto innata como adquirida y en la respuesta fisiológica a la infección, disminuyendo la respuesta específica y no específica frente a los patógenos, lo que conlleva a una alta susceptibilidad a infecciones, principalmente bacterianas y fúngicas. La neutropenia definida como un recuento total de neutrófilos menor a 500 cél/mm³ o menor a 1,000 céls/mm³ cuando hay una alta posibilidad de disminución rápida, es una de las complicaciones más comunes en los niños tratados por patologías malignas, siendo el principal parámetro para determinar el riesgo de infección. Los estudios epidemiológicos revelan que sólo 10 a 30% de los episodios de NF presentan comprobación microbiológica de la infección siendo más común las causas bacterianas. Según datos extraídos del Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica publicado en el 2011 se predijo que en 15 a 25 % de los niños afectados por NF se comprobaría la existencia de bacteriemia, y en otro porcentaje similar, de infecciones bacterianas localizadas. La mayoría de ellas serían causadas por microorganismos multirresistentes, ya que los pacientes suelen haber tenido hospitalizaciones recientes y tratamientos previos con antimicrobianos de amplio espectro. Conocer los agentes etiológicos más frecuentes como también su susceptibilidad a los antimicrobianos en los episodios de NF es de gran importancia dado que permite escoger la terapia antimicrobiana empírica inicial de manera más racional. El pronóstico de los pacientes con NF es muy variable, por esta razón se han sugerido múltiples protocolos de tratamiento, en la actualidad los más aceptados incluyen hospitalización e inicio de antibioticoterapia de amplio espectro. Para esto se deben conocer las características de la población a tratar incluyendo la microbiología de los episodios en la propia institución, la duración e intensidad de la neutropenia, la caracterización del episodio en alto y bajo riesgo de infección grave. Las características clínicas y de laboratorio ayudan a determinar el tipo de microorganismo implicado y el antimicrobiano a elegir (10).

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los agentes etiológicos y patrones de sensibilidad que se presentan en los hemocultivos positivos de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloblástica aguda con neutropenia y fiebre?

3. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones en el paciente oncológico continúan siendo un desafío importante para la salud en los países en desarrollo. Sabemos que, similar a otras enfermedades graves, la rapidez y exactitud del tratamiento antibiótico administrado en las horas iniciales después del desarrollo de sepsis tiene grandes posibilidades de influir en el resultado del paciente.

Para evaluar la efectividad del tratamiento antibiótico empírico de los pacientes con neutropenia febril y leucemia aguda, se necesita conocer el espectro microbiológico de los patógenos involucrados con el fin de, como mencionamos, influir de manera considerable en el pronóstico del paciente, disminuyendo así también costos generados tanto en el inicio de antimicrobianos inefectivos como complicaciones de la misma enfermedad (10).

4. OBJETIVOS

4.1 General

Identificar los microorganismos aislados en los hemocultivos de pacientes oncológicos pediátricos portadores de leucemia con neutropenia y fiebre.

4.2 Específicos

4.2.1 Determinar los patrones de sensibilidad de los aislamientos de hemocultivos positivos en pacientes oncológicos pediátricos portadores de leucemia con neutropenia y fiebre.

4.2.2 Determinar diferencias en los aislamientos en función de la gravedad de la neutropenia y tipo de leucemia

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 Diseño de estudio:

Observacional, retrospectivo y descriptivo.

5.2 Criterios de selección

5.2.1. Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes de sexo hombre o mujer que sean menores de 18 años.
- Expedientes de pacientes con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda admitidos en el Instituto Nacional de Pediatría por diagnóstico de neutropenia y fiebre en el periodo de 2010 al 2016 que cuenten con hemocultivo positivo al momento de su ingreso.

5.2.2. Criterios de exclusión:

Expedientes de pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con foco infeccioso aparente
- Expedientes que tengan información incompleta

5.3 Tamaño de la muestra

Al ser un estudio descriptivo no requiere de tamaño de la muestra, se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección desde el periodo del 1ero de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2016.

5.4 Procedimiento

Definición operacional de las principales variables

- Edad: característica cronológica el momento de nacimiento hasta el momento de diagnóstico del sujeto en estudio
- Sexo: característica biológica del sujeto
- Tipo de patógeno: microorganismo que puede causar o propagar enfermedades.
- Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<500 \text{ cél/mm}^3$ o $< 1,000 \text{ cél/mm}^3$ cuando se predice una caída a una cifra $<500 \text{ cél/mm}^3$ en las 24 ó 48 horas siguientes. Un RAN $< 100 \text{ cél/mm}^3$ es considerado como neutropenia profunda (citado según las definiciones manejadas en el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica llamado “Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer”) (1).
- Tipo de leucemia: proliferación desordenada de una clona de células hematopoyéticas cuyo origen primario es la médula ósea, en este caso siendo catalogado como agudo y dividiéndose en leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Variables Principales		Variables Generales	
Tipo de patógeno	Cualitativa, categórica	Sexo	Nominal, dicotómica
Neutropenia	Númerica, continua	Edad	Cuantitativa, numérica
Tipo de leucemia	Cualitativa, dicotómica		

6. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se solicitó al Servicio de Informática una base de datos de los pacientes oncológicos portadores de leucemia con hemocultivos positivos para el diagnóstico de neutropenia y fiebre en el periodo de 2010-2016, así como los resultados de biometría hemática (neutrófilos totales) correspondiente al día de la toma del hemocultivo que se reporta positivo. Además se solicitó al Laboratorio de Microbiología una base de datos con los patrones de sensibilidad de los hemocultivos positivos reportados. Se realizó estadística descriptiva, las variables categóricas se presentaron en frecuencia o porcentaje, las variables continuas se presentaron con mediana y rango.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52a Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

En el presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

Se solicitarán los datos médicos al Servicio de Informática y al Laboratorio de Microbiología de acuerdo a las normas indicadas en el Instituto Nacional de Pediatría, los datos que se obtengan serán confidenciales.

8. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 391 hemocultivos positivos, 222 (57%) pacientes masculinos y 169 (43%) femeninos (Figura 1), con edad promedio de 8.2 años (0-18 años).

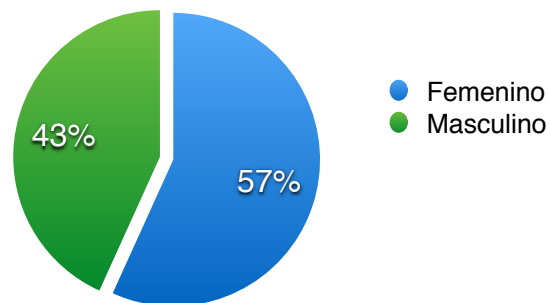


Figura 1. Sexo de la población en estudio

En base al diagnóstico, 316 (81%) de los pacientes presentaron leucemia linfoblástica aguda, mientras que 75 (19%) presentaron leucemia mieloblástica aguda (figura 2). De acuerdo al número total de neutrófilos, 273 (69.8%) pacientes presentaron igual o menor a 100 cel/mm³ (tabla 1).

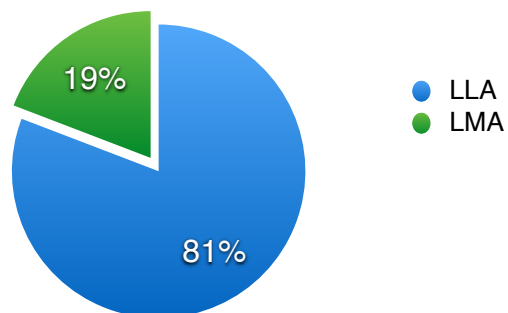


Figura 2. Diagnóstico de la población en estudio

Neutrófilos totales (cel/mm ³)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	185	47.3%	47.3%
100	88	22.5%	69.8%
200	41	10.5%	80.3%
300	29	7.4%	87.7%
400	29	7.4%	95.1%
500	19	4.9%	100%
Total	391	100%	100%

Tabla 1. Neutrófilos totales

De los microorganismos aislados predominaron las bacterias grampositivas, de las cuales *Staphylococcus epidermidis* fue el más frecuente [81(20.7%)]; respecto a las bacterias gramnegativas, *Escherichia coli* con 78 (19.9%) aislamientos, seguida por *Pseudomonas aeruginosa* con 63 (16.1%) aislamientos y menos del 2% correspondió a agentes micóticos. En la tabla 2 se desglosan los microorganismos aislados en los hemocultivos.

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	81	20.7
<i>Escherichia coli</i>	78	19.9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	63	16.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	27	6.9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	4.3
<i>Enterococcus faecium</i>	14	3.6
<i>Streptococcus hominis</i>	12	3.1
<i>Streptococcus mitis</i>	11	2.8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	10	2.6
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	2.3
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	8	2.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	1.5
<i>Salmonella enterica</i>	6	1.5
<i>Salmonella spp.</i>	5	1.3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	1.0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3	0.8
<i>Staphylococcus warneri</i>	3	0.8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0.5
<i>Candida albicans</i>	3	0.8
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0.3
<i>Fusarium spp.</i>	1	0.3
Otros cocos	15	4.0
Otros bacilos	12	3.2
Total	391	100

Tabla 2. Microorganismos aislados en hemocultivos.

De los 391 hemocultivos positivos reportados se obtuvieron 240 (61.3%) patrones de sensibilidad.

Bacterias grampositivas

De los cocos grampositivos, se reportaron 49 antibiogramas de *Staphylococcus epidermidis*, el 95.9% son resistentes a oxacilina, 79.6% resistentes a clindamicina y el 100% sensibles a vancomicina. *Staphylococcus aureus* se aisló en 21 hemocultivos de los cuales el 61.9% son sensibles a oxacilina, 38.1% resistentes a clindamicina y el 100% sensibles a vancomicina.

Streptococcus pneumoniae se aisló en dos hemocultivos de los cuales el 50% es resistente a clindamicina y el 100% sensible a ceftriaxona y vancomicina.

Enterococcus faecium se reportó en 9 hemocultivos, de los cuales 7 (77.7%) son resistentes a vancomicina y 2 (22.3%) sensibles a vancomicina.

En la tabla 3 se desglosan los patrones de sensibilidad de los cocos Gram positivos reportados.

Bacterias gramnegativas

Con respecto a los bacilos gramnegativos, se reportaron 58 aislamientos de *Escherichia coli*, siendo sensibles a carbapenémicos un 94.7%. De acuerdo a los antibiogramas reportados pudimos observar que 39 (67.2%) aislamientos presentaban un patrón de resistencia BLEE (betalactamasa de espectro extendido), 16 (27.5%) sensibles, 2 (3.4%) multidrogosresistentes (MDR) y 1 (1.9%) con probable carbapenemasa.

Se reportaron 43 antibiogramas de *Pseudomonas aeruginosa*, siendo sensible a carbapenémicos en un 62.8% y resistente en un 25.6%. Siete (16.5%) aislamientos presentaban un patrón de resistencia BLEE, 11 (25.5 %) MDR, 6 (13.9%) con probable carbapenemasa, 14 (32.5%) sensibles a cefalosporinas y 5 (11.6%) con patrón de resistencia AmpC. Respecto a la sensibilidad para ureidopenicilinas, se reporta 95.3% sensible a piperacilina/tazobactam. En la tabla 4 y 5 se desglosan los patrones de sensibilidad de los bacilos Gram negativos reportados.

Microorganismo	Sensible	AmpC	BLEE	MDR	Carbapenemasas *
<i>Escherichia coli</i>	16	0	39	2	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	5	7	11	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8	0	5	0	0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1	0	1	0

Tabla 5. Patrones de resistencia de los principales microorganismos Gram negativos aislados en hemocultivos.

* Se tomaron como patrón con probable carbapenemasa los aislamientos con 1 o mas carbapenémico resistente o intermedio.

9. DISCUSIÓN

Las infecciones son la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes oncológicos pediátricos. Con el aumento del uso de la quimioterapia intensificada en la población de pacientes con neoplasias hematológicas, se espera que ocurra una neutropenia profunda y prolongada, aumentando la incidencia de infecciones acompañadas de dificultades en su manejo (10). En este trabajo se muestra la experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría en relación con los aislamientos en hemocultivos y patrón de sensibilidad de pacientes hemato-oncológicos pediátricos con NF.

El patrón de microorganismos en infecciones del torrente sanguíneo en la neutropenia febril ha pasado por varios cambios a lo largo de las décadas, lo que requiere una vigilancia continua de la epidemiología local y modificar las pautas de manejo empírico y dirigido.

En un estudio realizado en Holanda y Suiza del 2004 al 2011 se reportaron un total de 156 pacientes con 202 bacteriemias. La mayoría (73%) de las bacteriemias fueron secundarias a bacterias grampositivas, de estas, *Staphylococcus coagulasa negativo* (39%/96) y *Streptococcus spp.* (26%/65) fueron los que más se aislaron. Con respecto a las bacterias gramnegativas, las mayormente reportadas fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* (3). Estos datos concuerdan con nuestro estudio, siendo el 47.4% bacterias grampositivas con predominio de *Staphylococcus epidermidis* (20.7%). De las bacterias gramnegativas, *Escherichia coli* fue el predominante con 78 (19.9%) aislamientos, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* con 63 (16.1%) aislamientos y *Klebsiella pneumoniae* con 17 (4.3%) aislamientos.

En contraste, en un estudio realizado en España en el 2012 se compararon 272 episodios de bacteriemias de pacientes adultos con neutropenia y fiebre de los periodos 1991-1996 y 2006-2010, donde se observó que en los últimos años la etiología de las infecciones del torrente sanguíneo en pacientes neutropénicos en algunos centros oncológicos ha cambiado de organismos grampositivos a gramnegativos (11).

El aumento en la incidencia de las infecciones por bacterias multidrogoresistentes en pacientes con leucemia ha hecho que el manejo de la neutropenia febril sea un desafío, esto influye cada vez más en la elección de la terapia empírica (12). En nuestro estudio pudimos identificar que el 67.2% de los aislamientos de *Escherichia coli* presentan patrón de resistencia BLEE y 55.9% de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* presentan resistencia a cefalosporinas y/o carbapenémicos por lo que piperacilina-tazobactam puede utilizarse como terapia de rescate por su sensibilidad del 95.3% de las cepas aisladas. Debe mantenerse en consideración la cobertura frente a *Pseudomonas spp.* y Enterobacterias con patrón de resistencia BLEE en el esquema de primera elección para pacientes con NF ya que en nuestro estudio es de los principales agentes aislados. Con respecto a los cocos grampositivos, aproximadamente el 80% de los aislamientos de *Enterococcus faecium* son resistentes a vancomicina. Este cambio en la epidemiología puede deberse a diversos factores, en un estudio se informó que el uso previo de

antibióticos en pacientes neutropénicos febriles es el factor de riesgo más frecuente de infecciones del torrente sanguíneo causadas por bacterias multidrogorresistentes (13). Así mismo, en otro estudio se observó que la frecuencia en la resistencia podría explicarse por el hecho de que los pacientes con neoplasias hematológicas presentan episodios febriles repetidos y, por lo tanto, reciben ciclos repetidos de antibióticos empíricos. Las opciones de tratamiento son muy limitadas a medida que aumenta la resistencia, y la aparición de microorganismos gramnegativos multirresistentes está invitando al uso de antibióticos antiguos, en particular colistina/ polimixina B (14). Por lo tanto se debe considerar, según los aislamientos microbiológicos y la prevalencia local de resistencias, la modificación de los esquemas de antibióticos para ofrecer los mejores resultados clínicos, menores riesgos de efectos adversos y reducir la resistencia bacteriana.

10. CONCLUSIONES

La mayoría de las bacteriemias fueron secundarias a bacterias grampositivas, predominantemente *Staphylococcus epidermidis*. Dentro de las bacterias gramnegativas, *Escherichia coli* sigue siendo el aislamiento predominante de nuestra epidemiología sin dejar a un lado *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. En esta revisión se encontraron aislamientos de agentes micóticos en menos del 2% de los casos, relacionándose con el menos del 5% que se describe en la literatura. La elección del tratamiento antibiótico empírico y la profilaxis antibiótica en oncología pediátrica debe basarse en la epidemiología de cada centro y considerar los patrones de resistencia de los microorganismos previamente descritos.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paganini H., Santolaya M. et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (Supl 1): 10-38.
2. Avilés-Robles M et al. Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. *American Journal of Infection Control* 42 (2014) 1235-7.
3. Miedema K, Winter R, Ammann R, Droz S, Spanjaard L, de Bont E et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia—species distribution and susceptibility patterns. *Supportive Care in Cancer*. 2013;21(9):2417-2426.
4. Agal A. et al. Study of Common Bacterial and Fungal Pathogens in Children with Hematological Malignancies during Febrile Neutropenia: Single Center Egyptian Study. *Infect Disord Drug Targets*. 2016;16(1):54-62.
5. Alam M, Fadoo Z. Febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Experience from a tertiary health care facility of Pakistan. *Pediatric Infectious Disease* 6 (2014) 89-93.
6. Rose W, Veeraraghavan B, George B. Bloodstream infections in children with febrile neutropenia: Isolates and their antimicrobial susceptibility profile. *Indian J Cancer* 2015;52:495-6.
7. Crokaert F. et al. Febrile neutropenia in children. *International Journal of Antimicrobial Agents* 16 (2000) 173–176. 5.
8. Barton C, Waugh L, Nielsen M, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *Journal of Infection* (2015) 71, S27-S35.
9. Trehan A, Totadri S, Gautam V, Bansal D, Ray P. Invasive bacterial infections in a pediatric oncology unit in a tertiary care center. *Indian Journal of Cancer*. 2014;51(4):428.
10. Hurtado I. et al. Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, en un hospital de Colombia, período 2007-2009. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (6): 672-676.
11. Gudiol, C., Bodro, M., Simonetti, A., Tubau, F., González-Barca, E., Cisnal,(2013). Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(5), 474–479.
12. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier 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 [published correction appears in *Haematologica*. 2014 Feb;99(2):400]. *Haematologica*. 2013;98(12):1826–1835.
13. El-Mahallawy, H. A., Hassan, S. S., El-Wakil, M., Moneer, M. M., & Shalaby, L. (2015). Increasing Antimicrobial Resistance Monitored in Surveillance Analysis of Blood Stream Infections in Febrile Neutropenic Pediatric Oncology Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(14), 5691–5695.
14. Livermore, D. M., Mushtaq, S., Warner, M., & Woodford, N. (2015). Activity of OP0595/β-lactam combinations against Gram-negative bacteria with extended-spectrum, AmpC and carbapenem-hydrolysing β-lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(11), 3032–3041.

	<i>E. coli</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. cloacae</i>		<i>S. maltophilia</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>S. enterica</i>		<i>C. freundii</i>		<i>P. mirabilis</i>		<i>A. caviae</i>		<i>R. picketti</i>		
	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	
CEFTRIAXONA	Sensible	16	27.6%	8	61.5%	---	---	2	100.0%	---	---	6	100.0%	2	100.0%	1	100.0%	1	100.0%	---	---	---	
	Resistente	42	72.4%	5	39.5%	---	---	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	---	
	Intermedio	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	---	
CEFTAZIDIMA	Sensible	16	27.6%	8	61.5%	27	62.8%	2	100.0%	3	60.0%	2	66.7%	6	100.0%	2	100.0%	1	100.0%	1	100.0%	0	0.0%
	Resistente	42	72.4%	5	39.5%	15	34.9%	0	0.0%	0	0.0%	1	33.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	100.0%
	Intermedio	0	0.0%	0	0.0%	1	2.3%	0	0.0%	2	40.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
CEFEPIME	Sensible	17	29.3%	8	61.5%	28	65.1%	2	100.0%	---	---	2	66.7%	6	100.0%	2	100.0%	1	100.0%	1	100.0%	0	0.0%
	Resistente	41	70.7%	5	39.5%	8	18.6%	0	0.0%	---	---	1	33.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	100.0%
	Intermedio	0	0.0%	0	0.0%	7	16.3%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
AMIKACINA	Sensible	57	98.3%	13	100.0%	39	90.7%	2	100.0%	---	---	3	100.0%	0	0.0%	2	100.0%	1	100.0%	1	100.0%	0	0.0%
	Resistente	0	0.0%	0	0.0%	4	9.3%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	6	100.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	100.0%
	Intermedio	1	1.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
CIPROFLOXACINA	Sensible	15	25.9%	8	61.5%	41	95.3%	2	100.0%	---	---	3	100.0%	6	100.0%	2	100.0%	1	100.0%	1	100.0%	2	100.0%
	Resistente	43	74.1%	4	30.8%	1	2.3%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Intermedio	0	0.0%	1	7.7%	1	2.3%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
MEROPENEM	Sensible	55	94.8%	13	100.0%	27	62.8%	2	100.0%	---	---	2	66.7%	6	100.0%	2	100.0%	1	100.0%	1	100.0%	0	0.0%
	Resistente	2	3.4%	0	0.0%	11	25.6%	0	0.0%	---	---	1	33.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	100.0%
	Intermedio	1	1.7%	0	0.0%	5	11.6%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
PIP/TZB	Sensible	36	62.1%	9	69.2%	41	95.3%	2	100.0%	---	---	2	66.7%	6	100.0%	2	100.0%	0	0.0%	1	100.0%	0	0.0%
	Resistente	11	19.0%	1	7.7%	0	0.0%	0	0.0%	---	---	1	33.3%	0	0.0%	0	0.0%	1	100.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Intermedio	11	19.0%	3	23.1%	2	4.7%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	100.0%
LEVOFLOXACINA	Sensible	---	---	---	---	---	---	---	---	3	60.0%	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Resistente	---	---	---	---	---	---	---	---	1	20.0%	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Intermedio	---	---	---	---	---	---	---	---	1	20.0%	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
TMP/SMX	Sensible	---	---	---	---	---	---	---	---	3	60.0%	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Resistente	---	---	---	---	---	---	---	---	2	40.0%	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	Intermedio	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0.0%	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Tabla 4. Identificación y sensibilidad de microorganismos gramnegativos.

	S. aureus		S. epidermidis		S. hominis		S. haemolyticus		S. saprophyticus		E. faecium		S. capitis		S. mitis		S. pneumoniae		S. oralis		S. pyogenes		
	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	(N)	(%)	
OXACILINA	Sensible	13	61.9%	2	4.1%	1	20.0%	0	0.0%	0	0.0%	---	---	2	100.0%	---	---	---	---	---	---	---	
	Resistente	8	38.1%	47	95.9%	4	80.0%	3	100.0%	2	100.0%	---	---	0	0.0%	---	---	---	---	---	---	---	
	Intermedio	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	---	---	---	---	---	---	---	
CLINDAMICINA	Sensible	13	61.9%	8	16.3%	2	40.0%	0	0.0%	0	0.0%	---	---	2	100.0%	7	87.5%	1	50.0%	1	100.0%	1	100.0%
	Resistente	8	38.1%	39	79.6%	3	60.0%	3	100.0%	2	100.0%	---	---	0	0.0%	1	12.5%	1	50.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Intermedio	0	0.0%	2	4.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	---	---	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
VANCOMINA	Sensible	21	100.0%	49	100.0%	5	100.0%	3	100.0%	2	100.0%	2	22.2%	2	100.0%	8	100.0%	2	100.0%	1	100.0%	1	100.0%
	Resistente	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	7	77.8%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Intermedio	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
LINEZOLID	Sensible	21	100.0%	49	100.0%	5	100.0%	3	100.0%	2	100.0%	8	88.9%	2	100.0%	8	100.0%	2	100.0%	1	100.0%	1	100.0%
	Resistente	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	Intermedio	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	11.1%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
AMPICILINA	Sensible	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1	11.1%	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1	100.0%
	Resistente	---	---	---	---	---	---	---	---	---	8	88.9%	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0.0%
	Intermedio	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0.0%	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0.0%
CEFTRIAXONA	Sensible	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	1	100.0%
	Resistente	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0.0%
	Intermedio	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	0	0.0%

Tabla 3. Identificación y sensibilidad de microorganismos grampositivos.