



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS CON BETA-LACTAMASA DE
ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE CON
PATOLOGÍA ONCOLÓGICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DEL 2013 AL 2018”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ANDREA LÓPEZ LÓPEZ

TUTOR:

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

ASESORES METODOLÓGICOS:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILLA
FIS. MAT. FERNANDO S. GALVÁN CASTILLO**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

	Página
I. Resumen	1
II. Antecedentes	4
2.1 Definición del problema a tratar	4
2.2 Epidemiología y estadísticas de los pacientes oncológicos	4
2.3 Fisiopatología: las resistencias antimicrobianas	6
2.4 Diagnóstico	8
2.4 Tratamiento y clasificación del riesgo	11
III. Planteamiento del problema	14
3.1 Pregunta de investigación	14
IV. Justificación	15
V. Objetivo	16
5.1 General	16
5.2 Específicos	16
VI. Material y métodos	17
6.1 Clasificación de la investigación	17
6.2 Población a estudiar	17
6.3 Variables a investigar	17
6.4 Procedimiento	20
6.5 Análisis estadístico	20
VII. Resultados	21
7.1 Características de la población estudiada	21
7.2 Aislamientos	24
7.3 Características de los pacientes con aislamiento de enterobacterias	25
VIII. Discusión	30
IX. Conclusión	32
X. Bibliografía	33
XI. Anexos	35
1. Cronograma de actividades	35
2. Diagnóstico según el código internacional de enfermedades 10	36
3. Tipo de quimioterapia	37
4. Características de la población	38
5. Toma correcta de hemocultivos en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre ...	39

I. RESUMEN

Introducción

En el mundo la neoplasia infantil más común es la leucemia linfoblástica aguda, representando aproximadamente el 30% de los pacientes oncológicos. Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran las infecciones, las cuales se manifiestan principalmente por fiebre. Los pacientes oncológicos acuden frecuentemente al hospital, lo que les aumenta el riesgo de infecciones por microorganismos resistentes; además de que presentan mayor uso de antibioticoterapia que también aumenta el riesgo de presentar infecciones por microorganismos resistentes. En el INP, en el primer semestre de 2018 se reportó una resistencia de enterobacterias entre el 14% y el 58% contra cefalosporinas de tercera generación; y del 16% al 60% contra cefalosporinas de cuarta generación. Esto se traduce clínicamente en que estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar bacteremia que lleve a sepsis y a mayor estancia hospitalaria, mayor uso de antibióticos (tanto diferentes antibióticos como mayor tiempo), y por lo tanto mayor morbilidad. Entre las estrategias para mejorar los resultados en cuanto a las resistencias antimicrobianas se encuentran las siguientes: identificación de los pacientes que requieren cobertura antimicrobiana de amplio espectro, ajustar los antibióticos dependiendo del antibiograma. Para esto se clasifica a los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre en alto y bajo riesgo, y se toma hemocultivo para encontrar el agente etiológico y poder ajustar el tratamiento.

Justificación

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se atienden pacientes con patologías oncológicas, los cuales presentan varios factores de riesgo para presentar neutropenia y fiebre, sin embargo no se conoce la prevalencia de infecciones por enterobacterias BLEE en esta población en particular, quienes presentan un riesgo mucho mayor de complicaciones y por lo tanto de mortalidad.

Planteamiento de problema

Gran parte de la población atendida en el INP acude por patologías oncológicas, de las cuales hasta el 80% presentan neutropenia y fiebre al menos en una ocasión durante su

tratamiento. En ellos se ha observado un aumento de aislamiento de enterobacterias BLEE, lo cual ensombrece el pronóstico de los pacientes con neutropenia y fiebre del INP.

Objetivo

Determinar la prevalencia de pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre que presentan aislamiento por enterobacterias BLEE en el INP del 2013 al 2018.

Tipo de estudio

Observacional, retrospectivo y descriptivo.

Criterios de selección

Inclusión: Expedientes de pacientes de 0 a 18 años de edad ambos géneros, diagnóstico oncológico, neutropenia definida como neutrófilos absolutos menor o igual a 500 cels/mm³, fiebre definida como temperatura axilar mayor o igual a 38°C.

Exclusión: Expedientes de pacientes que no tengan el 80% de la información seleccionada para el estudio.

Análisis estadístico

Base de datos con el programa Excel que se exportará al programa SPSS v. 21 donde se realizará el análisis descriptivo de las variables estudiadas, y los resultados se presentarán en cuadros y gráficos.

Resultados

Se pidieron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de “neutropenia y fiebre” hospitalizados del 01/08/2013 al 01/08/2018, obteniendo 286 expedientes. De esos se excluyeron los que no cumplieran con los criterios de inclusión. Se descartaron 75 expedientes, quedando 211 expedientes para analizar. De estos, se obtuvieron 625 eventos de neutropenia y fiebre registrados. De todos los cultivos, el 5.6% representan enterobacterias. De éstas, se encontró que únicamente el 30% son BLEE. Las cuales representan únicamente el 1.68% de todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre.

Conclusión

La prevalencia de pacientes oncológicos con diagnóstico de neutropenia y fiebre que presentan aislamiento por enterobacterias BLEE en el INP del 1º de agosto de 2013 al 1º de agosto de 2018 es de 1.4%. Se describen las características epidemiológicas y clínicas de la población en el INP del 1º de agosto de 2013 al 1º de agosto de 2018 con aislamiento de enterobacterias BLEE, y se encuentra que cumplen con los factores de riesgo descritos en la literatura.

II. ANTECEDENTES

1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA A TRATAR

En el mundo existen alrededor de doce millones de personas con cáncer, de las cuales el 3% son menores de 20 años de edad, es decir población pediátrica. Dentro de esta población, la leucemia linfoblástica aguda es la principal neoplasia, siendo la segunda causa de muerte en este grupo de pacientes [1].

Dentro de las complicaciones más frecuentes en este tipo de padecimiento se encuentran las infecciones, las cuales se manifiestan principalmente por fiebre [2].

Debido a la mielosupresión causada por el tratamiento para leucemia linfoblástica aguda, los pacientes presentan neutropenia, es decir una disminución de los neutrófilos, lo cual disminuye la capacidad del organismo para reaccionar contra patógenos que causan infecciones. Se ha descrito que un episodio de neutropenia aparece en 10% a 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas [3].

En el Instituto Nacional de Pediatría se reporta que la neoplasia más frecuente es también la leucemia linfoblástica aguda, y ésta se asocia a neutropenia y fiebre en el 18% de los pacientes [4]. Estos pacientes son más susceptibles a infecciones por microorganismos multirresistentes por lo que se considera importante conocer la resistencia antibiótica intrínseca reportada en cada hospital para iniciar una antibioticoterapia más dirigida y evitar otras complicaciones asociadas a las infecciones y por lo tanto disminuir la morbimortalidad.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICAS DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS

A nivel mundial se diagnostican 300,000 casos nuevos de cáncer al año en pacientes menores de 20 años. Sin embargo, la distribución depende del país, constituyendo el 1% de la población en países desarrollados y hasta el 5% en países

en vías de desarrollo. De éstos aproximadamente la mitad son neoplasias hematológicas (es decir leucemia y linfoma) seguido de tumores de sistema nervioso central y neoplasias embrionarias. Sin embargo, se debe considerar que existen neoplasias más frecuentes en ciertos países, como el linfoma de Burkitt endémico de África asociado a la alta incidencia de infección por virus Epstein Barr, o el sarcoma de Kaposi en Uganda asociado a la alta incidencia de infección por virus de inmunodeficiencia humana [5].

La mortalidad también depende del país, siendo desde el 10% en países desarrollados, hasta el 80% en países en vías de desarrollo [5].

En México, una tercera parte de los pacientes pediátricos oncológicos se encuentran en la Ciudad de México. Otros estados con alta incidencia son Michoacán, Veracruz, Estado de México, Oaxaca, Jalisco, Chiapas, Guerrero y Aguascalientes. Sumando estos estados se encuentra más del 50% de la población oncológica pediátrica del país [1].

En general los hombres son más afectados siendo el 54.9% de la población. La edad principalmente afectada está entre los 10 a 14 años de edad lo que representa el 53.4% de los afectados [1].

La neoplasia más común son las leucemias, es decir el 30% del total, de las cuales el tipo más frecuente es la linfocítica la cual constituye el 81.3%. Siendo el grupo etario más afectado entre los 10 y los 14 años representando el 21.5%, seguido de los 5 a 9 años (18.4%). De todos los pacientes tratados se menciona que el 40% de los pacientes presentan recaídas [1].

En frecuencia le siguen los linfomas y las neoplasias reticuloendoteliales (17.1%), siendo el linfoma de Hodgkin el más común en este grupo (45.9%), afectando principalmente a pacientes entre 10 y 14 años de edad (60.4%) [1].

En tercer lugar se encuentran los tumores del sistema nervioso central con 11.9%, de los cuales el más común es el astrocitoma (28.1%), el cual también más

frecuente entre los 10 y 14 años (61.7%) [1].

En la evolución de los pacientes oncológicos pediátricos en México se observa que el 57.3% entran en remisión, y el grupo etario con mayor remisión son los que tienen entre 10 y 14 años. El 7.5% de los pacientes abandonan el tratamiento, de los cuales el 75% son mujeres. Así mismo se menciona una mortalidad del 28% siendo mayor en los pacientes entre 10 y 14 años (49.5%) con predominancia en el sexo masculino (77.8%). Más del 50% de estos pacientes tenían leucemia [1].

Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran las infecciones, las cuales se manifiestan principalmente por fiebre. Éstas presentan una evolución tórpida debido a la inmunosupresión secundaria a la patología de base y al tratamiento, por lo que clínicamente se presentan como neutropenia y fiebre. Se ha propuesto que el tratamiento de estos pacientes debe ser agresivo debido al alto riesgo de presentar bacteremia y posteriormente la muerte [2].

1.3 FISIOPATOLOGÍA: LAS RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS

Los beta-lactámicos son un grupo de antibióticos que se caracterizan porque cuentan con un anillo beta-lactámico. Las beta-lactamasas son enzimas que hidrolizan este anillo, con lo que inhiben el efecto antimicrobiano. Las enterobacterias que producen betalactamasas presentan dos genes codificados como TEM-1 y SHV-1, las cuales se clasifican como “beta-lactamasas clase A”. Estas enzimas se encuentran mediadas por plásmidos, por lo que son transmitidas entre bacterias susceptibles.

Las cefalosporinas de espectro extendido, es decir de tercera y cuarta generación, son susceptibles a estas enzimas. Así mismo, esta enzima es capaz de hidrolizar monobactam aztreonam [6].

Clínicamente, esto se traduce en mayor riesgo de infecciones en individuos susceptibles, como los pacientes oncológicos, sobre todo si presentan neutropenia, con mayor riesgo de morbilidad y por lo tanto mayor estancia hospitalaria y

mayores costos.

Los fármacos de elección para tratar este tipo de infecciones son los carbapenémicos, sin embargo, existen otros factores a considerar, debido a que entre mayor sea el espectro antibiótico hay mayor probabilidad de presentar otras infecciones. Por esta razón se han intentado otros fármacos, como el cefepime que se ha visto que tiene buena respuesta antimicrobiana y menor riesgo de mortalidad^[6].

Los pacientes oncológicos acuden más frecuentemente al hospital, lo que les aumenta el riesgo de infecciones por microorganismos resistentes; además de que presentan mayor uso de antibioticoterapia que también aumenta el riesgo de presentar infecciones por microorganismos resistentes. Por esto, es de vital importancia conocer las resistencias antimicrobianas de cada hospital.

En el INP, en el primer semestre de 2018 se reportó una resistencia de enterobacterias entre el 14% y el 58% contra cefalosporinas de tercera generación; y del 16% al 60% contra cefalosporinas de cuarta generación (Tabla 1). Esta variabilidad depende de la enterobacteria aislada, por ejemplo en el mundo se documenta que el 20% de los cultivos que reportan alguna enterobacteria, se aísla *Klebsiella pneumoniae* ^[9], la cual en el INP tiene una resistencia del 55-57% a cefalosporinas de tercera generación y 60% a las de cuarta generación. Esto se traduce clínicamente en que más de la mitad de los pacientes con *K. pneumoniae* tienen mayor riesgo de presentar bacteremia que lleve a sepsis y a mayor estancia hospitalaria, mayor uso de antibióticos (tanto diferentes antibióticos como mayor tiempo), y por lo tanto mayor morbimortalidad.

Tabla 1: Porcentaje de resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos

Antibiótico	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Amikacina	99%	99%	87%	81%
Ampicilina	6%	0%	0%	0%
Cefepime	16%	21%	60%	58%
Ceftazidima	14%	22%	57%	58%

Ceftriaxona	14%	19%	55%	0%
Ciprofloxacino	27%	29%	91%	84%
Imipenem	100%	96%	89%	47%
Meropenem	100%	98%	91%	45%
Trimetropim/Sulfametoxazol	34%	19%	64%	0%
Piperacilina/Tazobactam	77%	53%	74%	62%

Fuente: Registro del Laboratorio del Instituto Nacional de Pediatría primer semestre de 2018

1.4 DIAGNÓSTICO

Se describe como neutropenia febril a aquel paciente quien cursa con fiebre definida como una temperatura oral mayor o igual a 38.3°C en una ocasión; o más de 38°C durante al menos una hora; y neutropenia definida como una cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500células/mm³ o que se espere que la cuenta absoluta de neutrófilos disminuya durante las siguientes 48 horas a menos de 500cels/mm³ [10]. Ver [tabla 2](#) para definiciones.

Tabla 2: Definiciones operacionales

Concepto	Definición
Fiebre	Paciente con temperatura oral mayor o igual a 38.3°C en una ocasión; o más de 38°C durante al menos una hora.
Neutropenia	Neutrófilos totales menores a 500 cels/mm ³ o que se espere que disminuyan a menos de 500 cels/mm ³ en las siguientes 48 horas.
Neutropenia profunda	Neutrófilos totales menores a 100 cels/mm ³ .
Neutropenia funcional	Pacientes con un conteo normal de neutrófilos absolutos, pero que presentan una neoplasia hematológica que les confiere defectos cualitativos en los neutrófilos circulantes. Son pacientes que también presentan un alto riesgo para contraer infecciones.
BLEE	Bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Son resistentes a penicilina, cefalosporinas y monobactams pero no a carbapenémicos.

Fuente: Freifeld et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with

Se debe tomar en cuenta que los pacientes con neoplasias hematológicas también pueden presentar una “neutropenia funcional” la cual se refiere a defectos cualitativos que le impiden a los neutrófilos desempeñar una función normal, por lo que a pesar de que el paciente presente una cuenta absoluta de neutrófilos dentro de rangos normales, se debe considerar al paciente igual que si presentara neutropenia cuantitativamente [10].

Es de vital importancia reconocer este tipo de complicaciones para dar un adecuado tratamiento ya que representa una alta morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes [11]. En México se reportan consecuencias médicas de gravedad en un 21% a 27% de los casos y mortalidad entre el 4% al 30%, dependiendo de las características del paciente [3].

Los pacientes con neutropenia menor a 100 cels/mm^3 (también conocida como neutropenia profunda) o que presenten neutropenia prolongada (es decir más de 7 días) tienen un riesgo mayor de infecciones bacterianas [12], es por esto que dentro del abordaje del paciente es importante determinar el tipo de paciente que se presenta, distinguiendo entre pacientes de bajo riesgo y pacientes de alto riesgo. Esto va orientado a determinar el tipo de microorganismo más frecuentemente encontrado y el tipo de tratamiento que debe llevar cada paciente [10].

Desde 1983, se aisló la primera bacteria BLEE en Alemania y posteriormente se reportaron aislamientos en EUA (principalmente Gram negativos de las especies *E. coli* y *Klebsiella* spp) que producían beta-lactamasas de espectro extendido, es decir son capaces de hidrolizar el anillo beta-lactámico de distintos antibióticos de las familias de penicilinas, cefalosporinas de tercera generación y monobactams. Es decir que requieren antibióticos de amplio espectro para poder ser erradicadas. Se dice que tienen susceptibilidad *in vitro* a carbapenémicos, cefoxitina y cefotetan, sin embargo se han encontrado discrepancias *in vivo* [14, 15].

Una bacteria se identifica como BLEE cuando se observa en el antibiograma que

se reduce 8 veces la concentración mínima inhibitoria (MIC), y una potenciación en la zona inhibitoria de una cefalosporina de tercera generación en la presencia de ácido clavulánico [14].

Se ha notado un aumento en las bacteremias causadas por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en niños. Notando que aproximadamente el 11.8% de las bacteremias causadas por enterobacterias son BLEE, sin embargo en población inmunosuprimida, como son los pacientes con neoplasias hematológicas, el porcentaje de enterobacterias BLEE aumenta a 25.7%^[16].

Los factores de riesgo para presentar bacteremia por enterobacterias BLEE que se han identificado son los siguientes: hospitalización reciente, uso de antibióticos en el último mes y múltiples comorbilidades.^[17]

Así mismo se debe tomar en cuenta el aumento de microorganismos resistentes a carbapenémicos, ya que éstos son el tratamiento de elección en pacientes con bacteremia por enterobacterias BLEE, lo que confiere un riesgo mucho mayor de mortalidad ^[17]. Dentro de las medidas para disminuir la frecuencia de enterobacterias BLEE se han desarrollado programas en los que se restringe el uso de antibióticos de amplio espectro de forma empírica, mostrando buenos resultados cuando se disminuye el uso de cefalosporinas de tercera generación ^[17].

Entre las estrategias para mejorar los resultados en cuanto a las resistencias antimicrobianas se encuentran las siguientes:

- Identificar a los pacientes que requieren cobertura antimicrobiana de amplio espectro
- Ajustar los antibióticos dependiendo del antibiograma

Para esto se clasifica a los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre en alto y bajo riesgo, y se toma hemocultivo para encontrar el agente etiológico y poder ajustar el tratamiento [6, 7].

1.5 TRATAMIENTO Y CLASIFICACIÓN DE RIESGO

La mortalidad es de 2% a 3% en los pacientes con neutropenia febril, siendo mayor en aquellos que presentan factores de riesgo [19]. El hecho de clasificarlos en grupos de bajo y alto riesgo permite dirigir la terapia antimicrobiana y con esto disminuir resistencias antimicrobianas.

Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos en los que se espera que la neutropenia dure más de 6 días o que presenten comorbilidades. Y se consideran de bajo riesgo si no cumplen con ninguna de las dos características de los pacientes de alto riesgo.

Existen varias clasificaciones, siendo una de las más conocidas una escala internacional llamada MASCC por sus siglas en inglés (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer Scoring System*) que sirve para determinar si se trata de un paciente de alto o bajo riesgo, teniendo como punto de corte menor a 21 puntos representa a los pacientes de alto riesgo, y 21 o más puntos a los pacientes de bajo riesgo (Tabla 3)[10]. Así mismo, existen varias escalas de clasificación para determinar el riesgo y si se debe dar manejo intra o extrahospitalario; por ejemplo la escala Talcott, MASSC o las mismas definiciones de las guías de la IDSA. Se hizo un estudio que compara todas estas, encontrando que la que tiene mayor sensibilidad y valor predictivo negativo es la escala MASSC [19, 21].

Tabla 3: Escala MASSC

Características	Puntaje
Síntomas asociados a neutropenia leves o asintomático	5
Ausencia de hipotensión (PAS > 90mmHg)	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin infección fúngica previa	4
Ausencia de deshidratación que requiera tratamiento intravenoso	3
Síntomas asociados a neutropenia moderados*	3
Paciente ambulatorio	3

Edad < 60 años	2
----------------	---

Fuente: Bitar R.A. Utility of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk Index Score as a Criterion for Nonadmission in Febrile Neutropenic Patients with Solid Tumors. Perm J 2015 Summer;19(3):37-47

Sin embargo esta escala no está adaptada a pacientes pediátricos por lo que existen otros factores que se toman en cuenta ya que condicionan alto riesgo a los pacientes, los cuales se exponen en la [tabla 4](#).

Tabla 4: Estadificación de riesgo

Riesgo bajo de bacteremia	Riesgo alto de bacteremia	Riesgo alto de sepsis	Riesgo alto de mortalidad según las guías de Santolaya	Alto riesgo según la IDSA
Conteo total de monocitos > 100	Proteína C reactiva > 90mg/L	Edad > 12 años	Edad < de un año o > de 12 años	Neutropenia profunda prolongada (neutrófilos absolutos < 100 cels/mm ³ , duración de al menos 7 días)
Radiografía de tórax normal	Hipotensión arterial	Proteína C reactiva > 90 mg/L	Neutrófilos absolutos <100 cels/mm ³	Comorbilidades: hipotensión, neumonía, dolor abdominal de inicio reciente o alteración neurológica
Ausencia de comorbilidad al ingreso	Leucemia en recaída	IL-8 > 300 pg/ml al ingreso y a las 24 horas de evolución	Monocitos absolutos <100 cels/mm ³	
	Plaquetas < 50,000 cels/mm ³		BUN > 18mg/dL	
	Intervalo entre último ciclo de quimioterapia y fiebre < 7 días		Proteína C reactiva > 90mg/L	
			Cultivos con crecimiento positivo	
			Leucemia mieloide o segunda neoplasia	
			Recaída de leucemia	
			Presencia de bacteremia o sepsis	
			Hipotensión arterial	
			Neumonía o enfermedad fúngica invasora	

Fuentes:

*Freifeld et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(4):e56–e93

*Paganini H. 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

En México se encontró que los pacientes con choque séptico confirmados con fiebre a su ingreso y neutropenia profunda se relacionan con mayor riesgo de mortalidad. Así mismo se encontró que la primera dosis de antibióticos debe ser administrada dentro de los primeros 60 minutos de su ingreso para disminuir las consecuencias como mortalidad [2].

En los pacientes clasificados como de bajo riesgo se inicia tratamiento empírico con fluoroquinolona y betalactámico para cubrir tanto Gram positivos como Gram negativos, mientras que en los pacientes clasificados como de alto riesgo se da tratamiento empírico con monoterapia antipseudomonas, es decir cefepime, ceftazidima, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam ya que presentan mayor riesgo de presentar infección por bacilos Gram negativos, en particular *Pseudomonas aeruginosa*, lo cual aumenta el riesgo de presentar sepsis [12]. Se ha estudiado el tipo de microorganismos presentes en pacientes con neutropenia y fiebre, y si bien se ha encontrado un aumento en los microorganismos Gram positivos, las bacterias Gram negativas continúan siendo un factor de riesgo importante para desarrollo de complicaciones [13]. En una revisión en 2013 se encontró aislamiento de Gram negativos en el 34% de los pacientes con neutropenia y fiebre, se los cuales *E. coli* representó el 41%, *K. pneumoniae* el 11% y *P. aeruginosa* el 24%. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones como neumonía que requiere ventilación invasiva, choque séptico, colitis neutropénica, encefalopatía o falla renal. Se ha reportado mayor riesgo de complicaciones en países en vías de desarrollo como México [11].

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una gran parte de la población atendida en el INP acude por patología oncológica, de los cuales hasta el 80% presentan neutropenia y fiebre, al menos en una ocasión durante su tratamiento.

Se ha detectado que algunos pacientes oncológicos que presentan neutropenia y fiebre, cuentan con aislamiento de enterobacterias BLEE, lo cual es determinante en el pronóstico ya que deben recibir un tratamiento antibiótico con la cobertura adecuada de forma oportuna para disminuir el riesgo de complicaciones, ya que de no recibir tratamiento oportuno pueden fallecer.

En 2013 la CDC publicó un reporte acerca la resistencia antimicrobiana y su impacto en la salud, economía y la comunidad. En dicho reporte se mencionan más de 2 millones de casos que equivalen a 23,000 muertes anuales debidas a resistencias antimicrobianas. Además, la estancia intrahospitalaria aumenta de 6.4 a 12.7 días, con lo que se aumenta la morbilidad, así como la mortalidad que se describe en algunos estudios de hasta el 14% [6].

En general se han encontrado diferentes tipos de resistencias antimicrobianas, sin embargo, en pacientes oncológicos con neutropenia, en el INP se ha observado un aumento de aislamiento de enterobacterias BLEE. En la población general del INP, en el primer semestre de 2018 se reportó hasta un 60% de enterobacterias BLEE, lo cual ensombrece el pronóstico de los pacientes con neutropenia y fiebre del INP.

3.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Si se conoce la prevalencia de enterobacterias BLEE en el paciente oncológico con neutropenia y fiebre del INP, ¿se puede abordar a estos pacientes de forma que se inicie una antibioticoterapia dirigida de forma oportuna y se disminuyan las complicaciones?

IV. JUSTIFICACIÓN

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se atienden pacientes con patologías oncológicas, los cuales presentan varios factores de riesgo para presentar neutropenia y fiebre.

En países en vías de desarrollo, como México, los factores de riesgo encontrados para presentar complicaciones son los siguientes [11]:

1. Desnutrición.
2. Nivel educativo menor a primaria del cuidador primario.
3. Última quimioterapia en los últimos 7 días.
4. Fiebre mayor de 39°C.
5. Neutropenia profunda.
6. Hipoalbuminemia al ingreso.
7. Proteína C reactiva mayor a 60mg/L al ingreso.
8. Trombocitopenia menor a 20,000 cels/mm³ al ingreso.

Aquí radica la importancia de identificar a los pacientes de alto riesgo y dar tratamiento adecuado.

La población oncológica atendida en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) cumple con todos estos factores de riesgo, sin embargo no se conoce la prevalencia de infecciones por enterobacterias BLEE en esta población en particular, por lo que se decidió hacer un estudio retrospectivo donde se describa la frecuencia de enterobacterias BLEE en pacientes con neutropenia y fiebre, ya que presentan un riesgo mucho mayor de complicaciones (entre las que se encuentran aumento en la estancia hospitalaria, con consecuente mayor riesgo de infecciones nosocomiales, mayores gastos, retraso en la administración de tratamiento oncológico) y por lo tanto de mortalidad.

V. OBJETIVO

5.1 GENERAL:

- Determinar la prevalencia de pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre que presentan aislamiento por enterobacterias BLEE en el INP del 2013 al 2018 para poder abordar a esta población de forma oportuna, iniciar tratamiento dirigido y reducir su morbilidad y mortalidad.

5.2 ESPECÍFICOS:

- Estimar la frecuencia de pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre que cuentan con aislamiento por enterobacterias BLEE.
- Describir las características clínicas de la población.
- Determinar la frecuencia de edad y género de los pacientes con neutropenia y fiebre y aislamiento por enterobacterias BLEE.
- Identificar el tipo de tratamiento antibiótico que recibieron previamente.
- Determinar el tipo de quimioterapia más frecuente en pacientes con neutropenia, fiebre y aislamiento de enterobacterias BLEE.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Se lleva a cabo un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo en el Instituto Nacional de pediatría donde se revisan expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de neutropenia y fiebre del 1º de agosto de 2013 al 1º de agosto de 2018.

6.2 POBLACIÓN A ESTUDIAR

Objetivo:

Expedientes de pacientes pediátricos oncológicos con diagnóstico de neutropenia y fiebre hospitalizados en el INP del 1º de agosto de 2013 al 1º de agosto de 2018.

Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:**
 - Expedientes de pacientes de 0 a 18 años de edad de ambos géneros.
 - Diagnóstico oncológico.
 - Neutropenia definida como neutrófilos absolutos menor o igual a 500 cels/mm³.
 - Fiebre definida como temperatura axilar mayor o igual a 38°C.
- **Criterios de exclusión:**
 - Expedientes de pacientes que no tengan el 80% de la información seleccionada para el estudio.
 - Expedientes que no cuenten con los criterios de inclusión.

6.3 VARIABLES A INVESTIGAR

Las variables que se analizan en este estudio se presentan en la [tabla 5](#):

Tabla 5: Variables a estudiar

Nombre	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Fecha de nacimiento	Fecha en año/mes/día en que el paciente nace	Intervalo	Año, mes, día
Fecha de ingreso	Fecha en año/mes/día en que el paciente ingresa al INP con el diagnóstico de neutropenia y fiebre	Intervalo	Año, mes, día
Edad	Tiempo de vida en años desde el nacimiento. Es importante porque determina el tipo de población afectada	Intervalo	Año, mes, días
Sexo	Se determina de acuerdo a los genitales externos del paciente. Es importante para determinar el genero mas afectado	Nominal	1= Masculino 2= Femenino
Diagnóstico base	Es la patología por la cual el paciente presenta neutropenia	Nominal	CIE-10 (ver anexo 2)
Neutrófilos al ingreso	Número absoluto de neutrófilos al ingreso. Es importante para determinar el grado de neutropenia	Intervalo	Neutrófilos por cada microlitro
Grado de neutropenia	Se divide de acuerdo al numero de neutrófilos absolutos. Es importante para determinar la severidad	Escala	1 = Sin neutropenia 2 = Neutropenia 3 = Neutropenia profunda
Temperatura al ingreso	Temperatura en grados centígrados documentada al ingreso. Es importante para documentar la fiebre	Intervalo	Grados centígrados
Foco infeccioso	Sitio donde presente infección activa. Importante para identificar el sitio primario	Nominal	1 = Sin foco 2 = Sepsis 3 = Urinario 4 = Abdominal 5 = Respiratorio 6 = Sistema Nervioso Central 7 = Infección asociada a catéter 8 = Mucositis 9 = Otro
Microorganismo aislado	Bacteria aislada al ingreso. Dependiendo de la bacteria se debe orientar el tratamiento. Existen bacterias con mayor riesgo de ser BLEE [12]	Nominal	1 = <i>E. coli</i> 2 = <i>K. pneumoniae</i> 3 = <i>P. aeruginosa</i>

			<p>4 = <i>S. aureus</i></p> <p>5 = Stafilococo meticilin resistente</p> <p>6 = Enterococos</p> <p>7 = Hongos</p> <p>8 = Otro</p> <p>9 = Sin aislamiento</p> <p>10 = Positivo sin identificación</p> <p>0 = Sin hemocultivo</p>
BLEE	Bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. Especificamente resistentes a penicilina, cefalosporinas y monobactams pero no a carbapenémicos, con una concentración mínima inhibitoria (MIC) mayor o igual a 8. Importante para determinar la respuesta al tratamiento	Nominal	<p>1 = Sí</p> <p>2 = No</p>
Tratamiento previo con antibiótico	Determinar si recibió antibiótico en los últimos 15 días. Importante como factor de resistencia.	Nominal	<p>1 = Sí de amplio espectro</p> <p>2 = Sí de espectro normal</p> <p>3 = No</p>
Antibiótico	Nombre del antibiótico que se da como primera elección de tratamiento. Importante para el pronóstico del paciente	Nominal	<p>1 = Ceftriaxona</p> <p>2 = Cefepime</p> <p>3 = Ceftazidima</p> <p>4 = Carbapenémico</p> <p>5= Vancomicina</p> <p>6 = Aminoglucósido</p> <p>7 = Fluoroquinolona</p> <p>8 = Piperacilina /Tazobactam</p> <p>9 = Otro</p> <p>10 = Metronidazol</p> <p>0 = Sin tratamiento</p>
Tipo de quimioterapia	Se clasifica si la quimioterapia administrada dependiendo si es frecuente que los pacientes presenten aplasia medular posterior a la administración de la misma. Importante como factor de riesgo para presentar infecciones. Ver anexo 3	Nominal	<p>1 = Altamente aplasiante</p> <p>2 = No aplasiante</p>

			3 = Sin quimioterapia previa
Neutrófilos al egreso	Número absoluto de neutrófilos al egreso. Importante para valorar evolución del paciente	Intervalo	Neutrófilos por cada microlitro
Recuperación de neutrófilos	Se clasifica de acuerdo a si mejoró la cantidad de neutrófilos al egreso del paciente respecto a los del ingreso.	Nominal	1 = Sí 2 = No 0 = No Aplica
Riesgo de complicaciones	Se usa la estadificación de riesgo de acuerdo a la IDSA, tomando en cuenta si cuenta con neutropenia profunda y/o comorbilidades. Importante para determinar el tipo de tratamiento inicial	Nominal	1 = Alto 2 = Bajo
Riesgo de mortalidad	Se usa la estadificación de las guías de Santolaya, las cuales consideran la edad, el número de neutrófilos absolutos, el número de monocitos absolutos, BUN, Proteína Cr eactiva, cultivos, leucemia, recaída, sepsis, hipotensión y neumonía. Importante para determinar riesgo de mortalidad.	Nominal	1 = Alto 2 = Bajo
Días desde quimioterapia	Días desde el inicio de la quimioterapia. Es importante ya que las complicaciones se presentan más frecuentemente a los 7 días del inicio de la quimioterapia.	Intervalo	Días

6.4 PROCEDIMIENTO

Se solicitará al Archivo Clínico una lista de pacientes con el diagnóstico de neutropenia y fiebre que hayan sido atendidos en el INP durante el periodo de estudio. Se revisarán los expedientes de todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, y se capturarán los datos clínicos relevantes (ver tabla 5). Todos estos datos se recolectarán en una base de datos en SPSS sobre la cual se hará el análisis estadístico.

6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaborará una base de datos con el programa Excel que posteriormente se exportará al programa SPSS versión 21 donde se realizará el análisis descriptivo de las variables estudiadas, y los resultados se presentarán en cuadros y gráficos.

VII. RESULTADOS

Se pidieron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de “neutropenia y fiebre” hospitalizados del 01/08/2013 al 01/08/2018, obteniendo 286 expedientes. De esos se excluyeron los que no cumplieran con los criterios de inclusión.

Se descartaron 75 expedientes, quedando 211 expedientes para analizar. De estos, se obtuvieron 625 eventos de neutropenia y fiebre registrados (Ver figura 1).

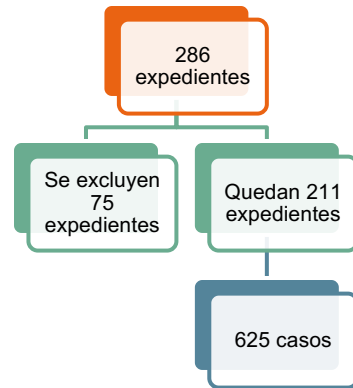


Figura 1: Selección de casos

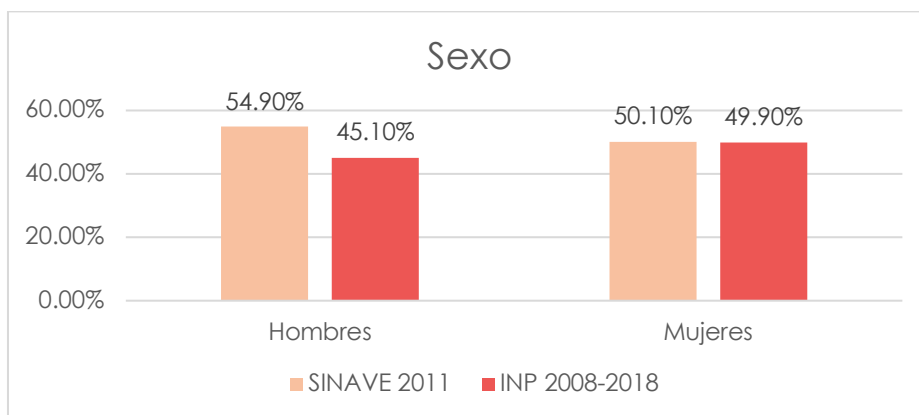
7.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

En general, en la población estudiada, se encuentran características epidemiológicas similares a la reportada en la literatura.

De los 211 expedientes de pacientes, el 50.1% son del sexo masculino mientras que el 49.9% del sexo femenino.

En la muestra del INP se encuentra que la mitad de los pacientes son hombres y la mitad mujeres, mientras que en la literatura se reporta que se encuentra una ligera predominancia del sexo masculino (Ver figura 2).

Figura 2: Comparación de sexo de los pacientes reportados en SINAVE vs. INP



Se obtienen datos de pacientes desde 0 hasta 19 años de edad, siendo la edad más frecuente 9 años, así como un promedio de edad en 8 años 6 meses. En la [figura 3](#) se muestra la distribución.

En cuanto al grupo etáreo, en las estadísticas de SINAVE se encuentra que los adolescentes son el grupo mayormente afectado, sin embargo, en el INP se encontraron más escolares. Al analizar esta información, se encuentra que, de los escolares, los más afectados son los pacientes de 9 años de edad. Así mismo al analizar exactamente la edad más afectada en la población mexicana general, se reportan los 10 años como la edad más frecuente ([Ver figura 4](#)).

Figura 3: Grupo etáreo de la población estudiada

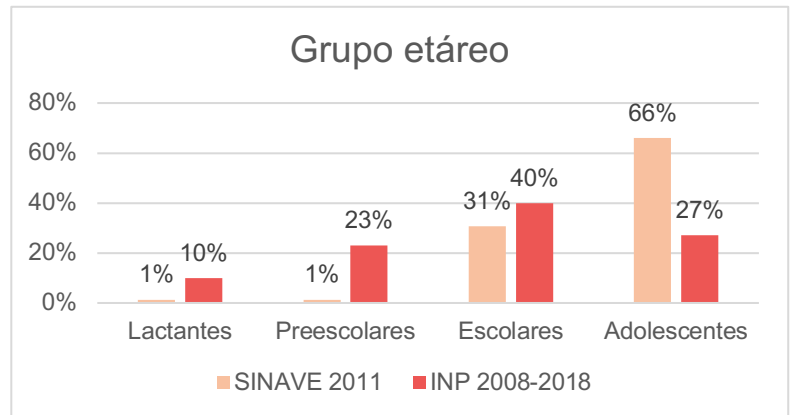
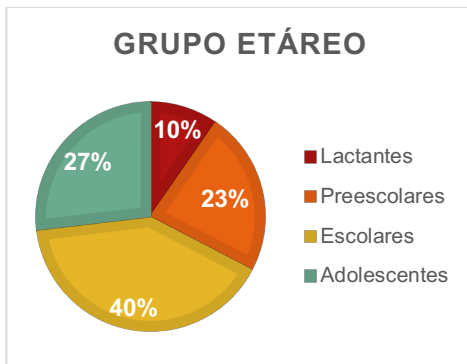
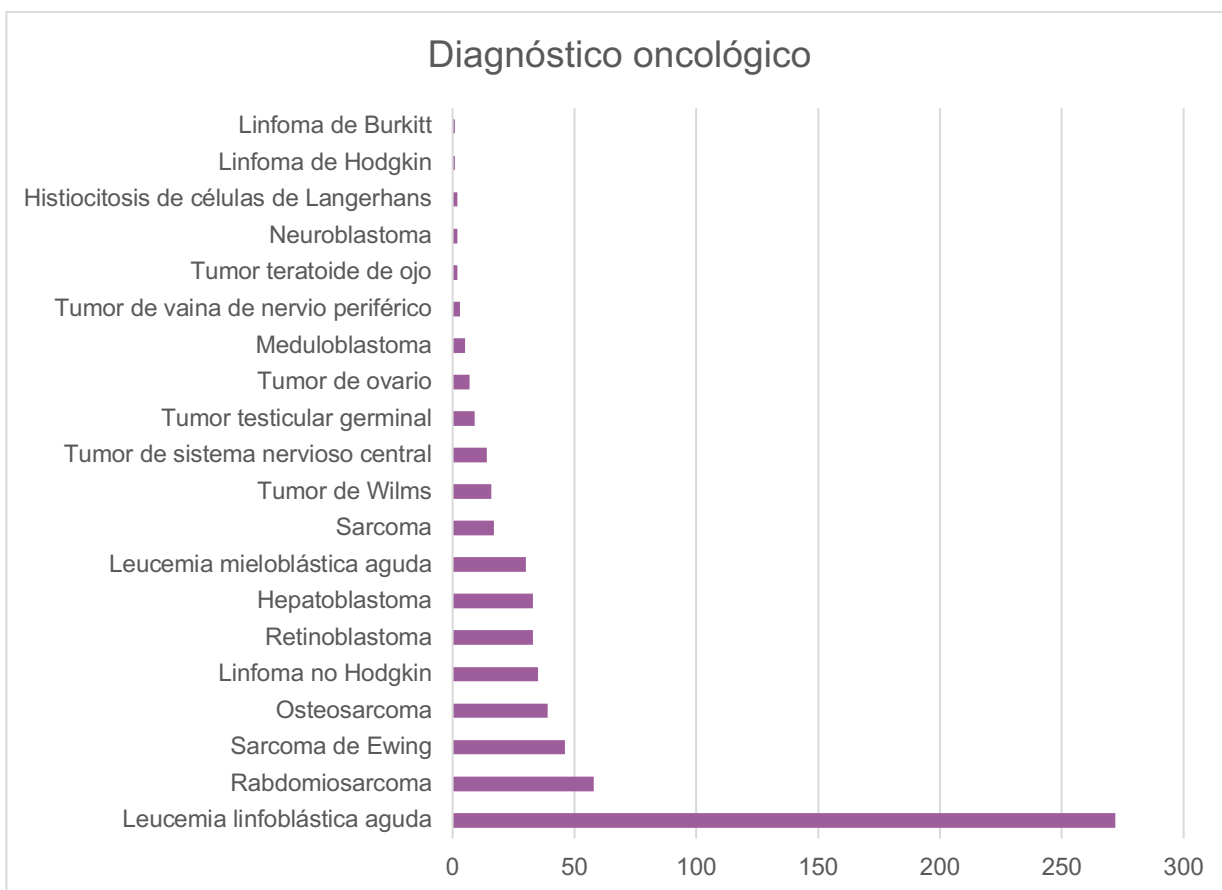


Figura 4: Comparación de grupo etáreo de SINAVE vs. INP

Se clasificó de acuerdo al diagnóstico oncológico, encontrando que el 43.5% de los pacientes tenían el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, mientras que el siguiente diagnóstico en frecuencia fue rhabdomiosarcoma con 9.3% de los casos ([Figura 5](#)).

Figura 5: Número de casos por diagnóstico oncológico



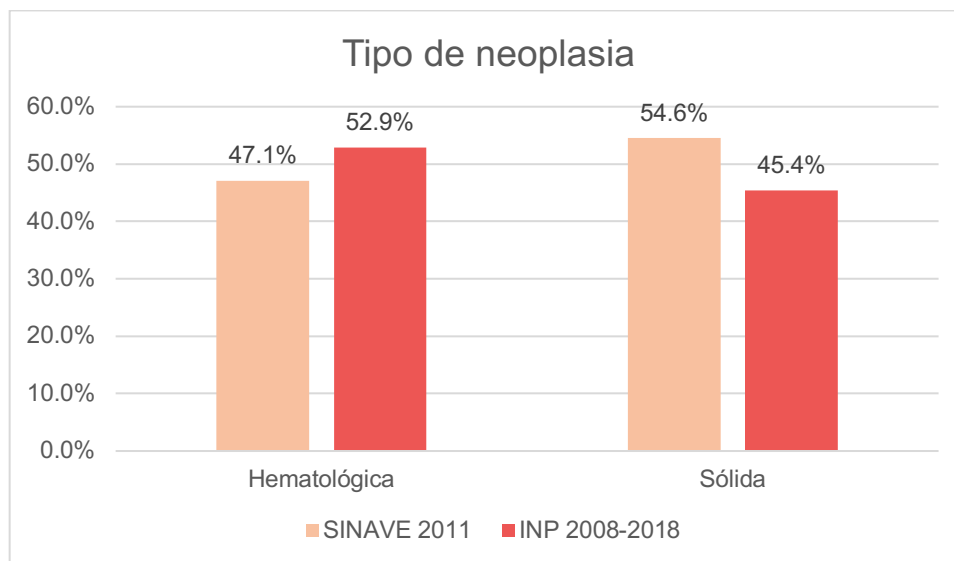
Al dividir en neoplasias sólidas vs hematológicas se encuentra la siguiente distribución (Tabla 6):

Tabla 6: Clasificación de neoplasias

Tipo de neoplasia	Total	Porcentaje
Neoplasias sólidas	284	45.44%
Neoplasias hematológicas	341	54.56%
Total	625	

Se conoce que el tipo de neoplasia más frecuentemente encontrada en la población son las hematológicas, lo cual es similar a lo encontrado en la población del INP del 2008 al 2018 (Figura 6).

Figura 6: Comparación entre tipo de neoplasia encontrada en SINAVE vs. INP

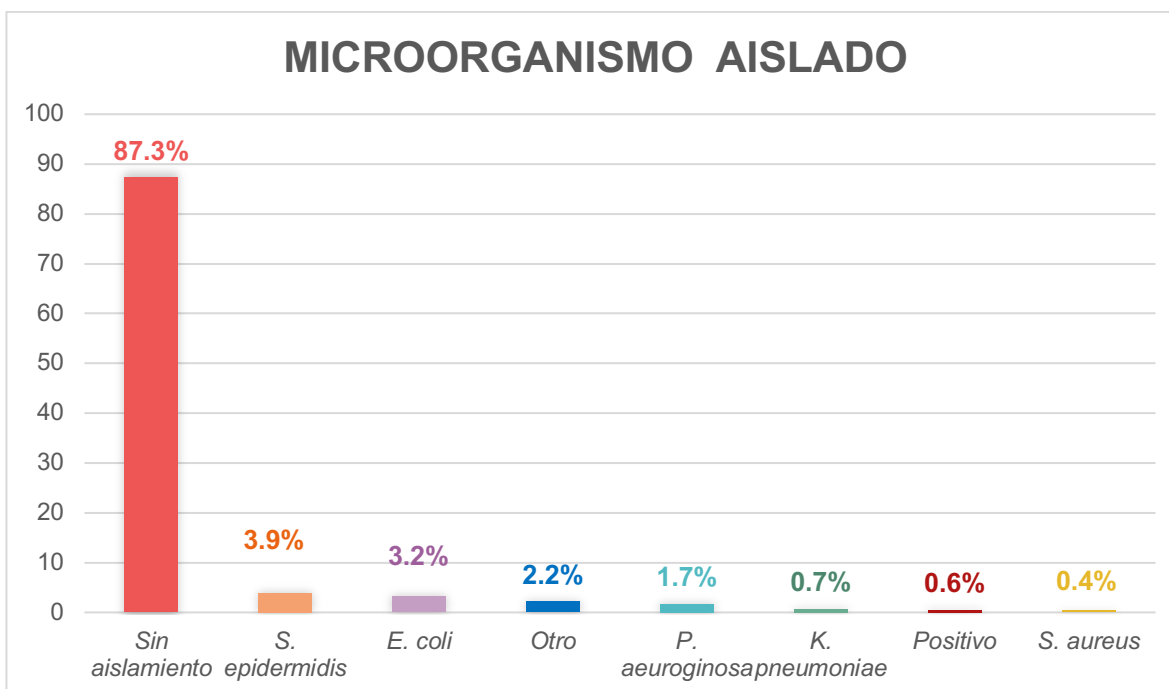


7.2 AISLAMIENTOS

De los 625 casos estudiados, 88 no cuentan con cultivo, lo cual representa el 14.1% del total. Del resto, en 469 no se obtiene ningún aislamiento, lo cual representa el 87.3% de los casos.

En la siguiente gráfica (figura 7) se observa la distribución de los microorganismos aislados, resalta que en la mayoría de los casos no se encuentra aislamiento.

Figura 7: Porcentaje de microorganismo aislado



De todos los cultivos, el 5.6% representan enterobacterias, es decir: *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Sin embargo, al tomar en cuenta los cultivos con aislamiento (12.7%), el porcentaje de enterobacterias se eleva al 44.1%. De éstas, se encontró que únicamente el 30% son BLEE. Las cuales representan únicamente el 1.68% de todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre.

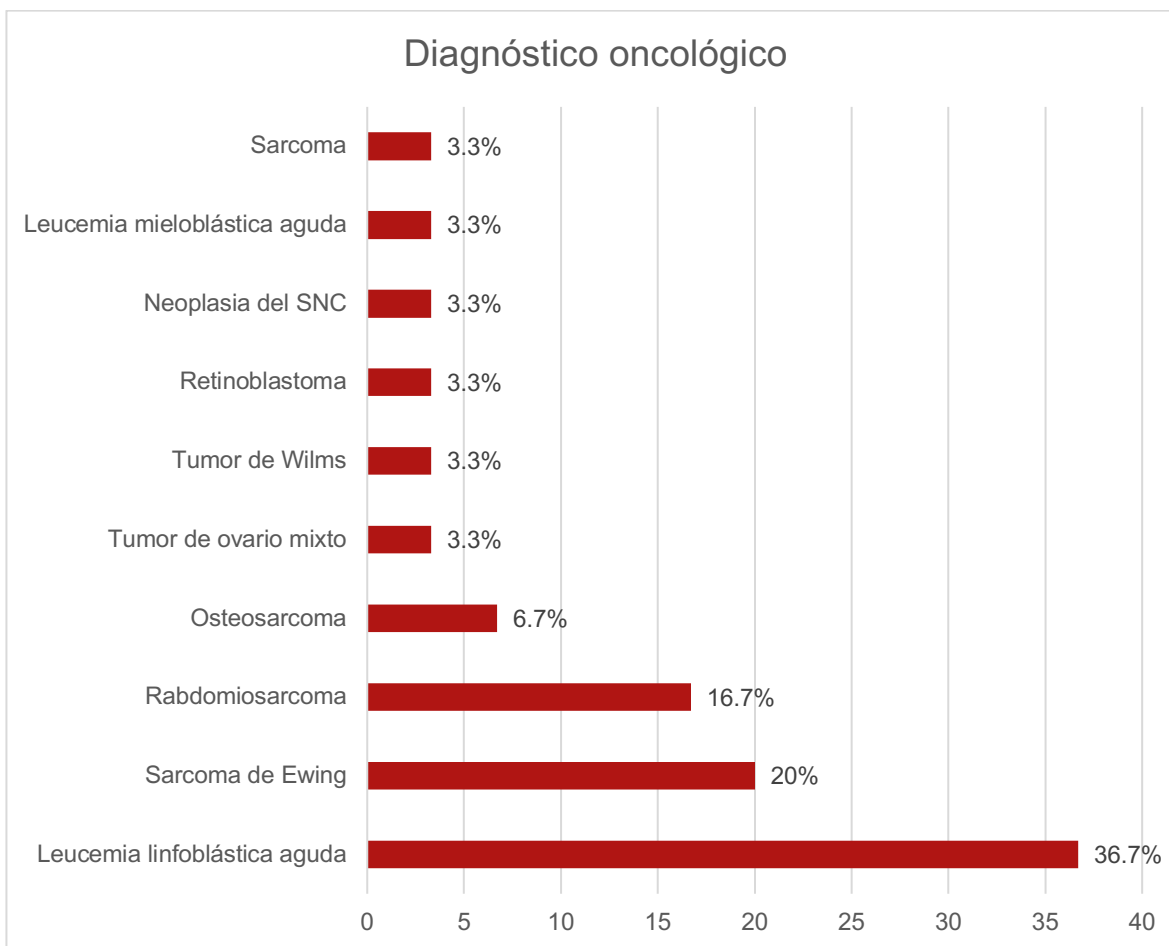
7.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON AISLAMIENTO DE ENTEROBACTERIAS

De los 30 pacientes con aislamiento de enterobacterias, el 73.3% fueron del sexo femenino.

En cuanto a los grupos etáreos, se encontró que el 44% fueron adolescentes, el 40% fueron escolares, lo cual representa el 84% de esta población. El resto fueron preescolares (13%) y lactantes (3%).

Al analizar el diagnóstico oncológico de los pacientes con aislamiento para enterobacterias, el 36.7% de los pacientes contaban con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, seguido de sarcoma de Ewing y en tercer lugar rhabdomiosarcoma (ver figura 8).

Figura 8: Diagnóstico oncológico de los pacientes con enterobacterias



Se analizaron las características de los pacientes hospitalizados por neutropenia y fiebre en los que se obtuvo un cultivo positivo para enterobacterias (Tabla 7), encontrando que en promedio habían pasado 10 días desde su última quimioterapia, siendo más común que hubieran pasado 8 días. Mientras que en promedio estuvieron 49 días hospitalizados, con un mínimo de 5 días y un paciente estuvo 947 días. En cuanto a los neutrófilos, a pesar de que la media fueron 63 neutrófilos totales, lo más común fue que presentaran una neutropenia profunda (0 neutrófilos

totales), ya que, de los 30 pacientes, 20 presentaron 0 neutrófilos al ingreso, lo cual representa el 66.6% de los casos.

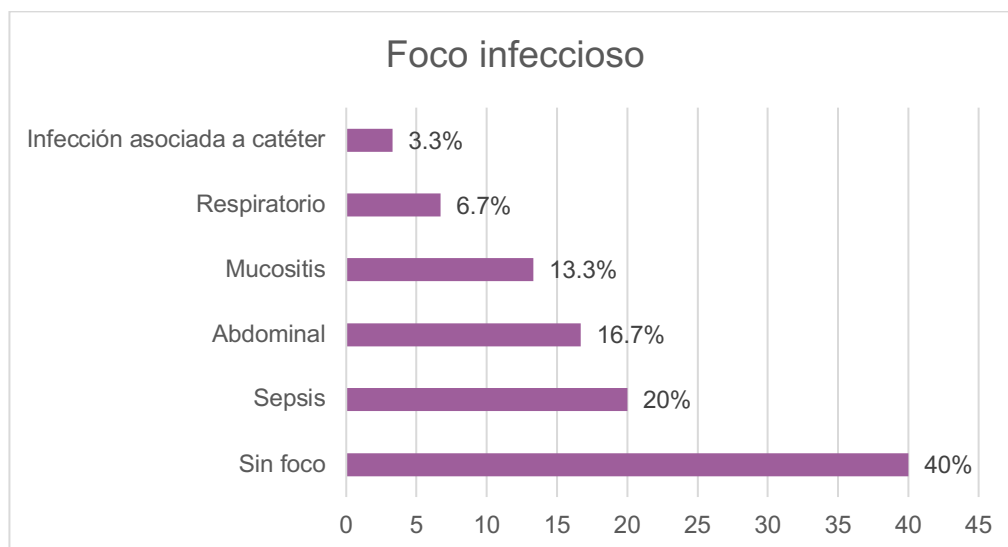
Tabla 7: Características de los pacientes con aislamiento de enterobacterias

Estadísticos	Días desde quimioterapia	Días de estancia hospitalaria	Neutrófilos al ingreso
N	30	30	30
Media	10.03	49.07	63.33
Moda	8	16	0
Mínimo	1	5	0
Máximo	108	947	700

En cuanto al foco infeccioso, en el 40% no se identifica, mientras que en el 20% de los pacientes se documenta sepsis, seguido de foco abdominal (Figura 9).

Al analizar la temperatura que los pacientes presentaron al ingreso, se observó que el 3.3% no se documentó fiebre como tal, mientras que en el 53% se documentó fiebre de bajo grado y en el 43% fiebre de alto grado, es decir, mayor a 39°C.

Tabla 9: Foco infeccioso de los pacientes con aislamiento positivo para enterobacterias



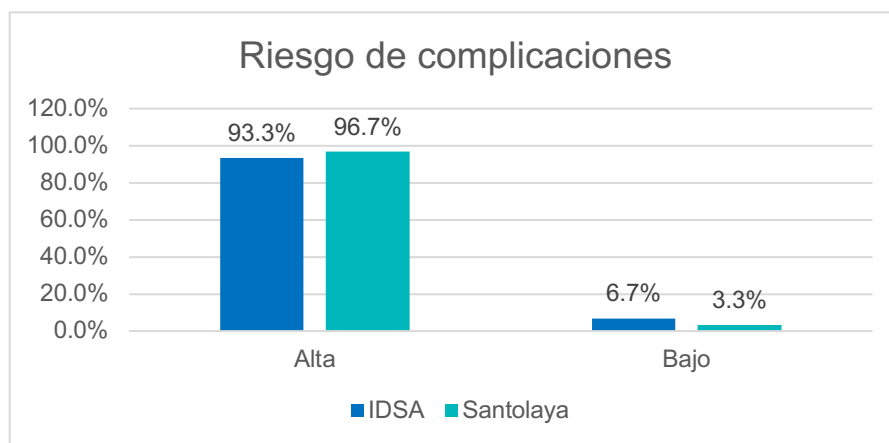
Debido a que la mayoría de los pacientes estudiados presentan como diagnóstico oncológico leucemia linfoblástica aguda, se realizó una comparación de las fases de la quimioterapia, encontrando que, de estos pacientes, el 53.8% se encontraban en inducción a la remisión (Tabla 8).

Tabla 8: Comparación entre etapas de quimioterapia para leucemia linfoblástica aguda

Etapa de quimioterapia	Porcentaje
Ventana esteroidea	7.7%
Inducción	53.8%
Consolidación	15.4%
Mantenimiento	23.1%

Se menciona en las guías de tratamiento para pacientes con neutropenia y fiebre, la importancia de la estadificación de riesgo con base en las características clínicas de los pacientes a su ingreso, para determinar el tipo de tratamiento más apropiado. Se estudiaron las escalas propuestas por la IDSA y por Santolaya, encontrando que la mayoría de los pacientes presentaron criterios de alto riesgo usando ambas clasificaciones (Figura 10), sin embargo, nuevamente se nota que usando los criterios de las guías de Santolaya se clasifican más pacientes como alto riesgo.

Figura 10: Comparación de escalas para clasificar a los pacientes a su ingreso de acuerdo al riesgo de presentar complicaciones a su ingreso.



En el 66% de los casos no se registró que el uso de ningún antibiótico previo a su ingreso. Del resto, el 80% fueron de espectro extendido, es decir, con cobertura tanto para Gram positivos como Gram negativos.

En cuanto al antibiótico usado de primera elección, el 80% se usó monoterapia, siendo más frecuente el uso de cefalosporinas: en el 33% de cuarta generación y en el 36% de tercera generación.

Por último, se clasificó a las enterobacterias aisladas, encontrando en la mayoría *Escherichia coli* (56.7%), seguida de *Pseudomonas aeruginosa* y por último *Klebsiella pneumoniae*. De éstas, únicamente el 30% presentaron patrón de resistencia BLEE (Figura 11).

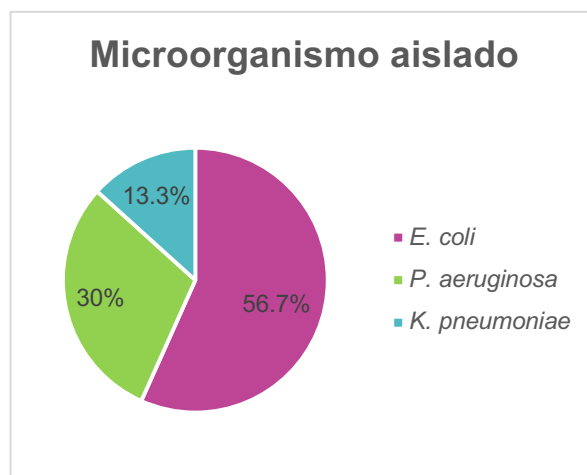


Figura 11: Enterobacterias aisladas

VIII. DISCUSIÓN

La neutropenia y fiebre es una de las complicaciones más frecuentes encontradas en los pacientes oncológicos, siendo en muchas ocasiones secundarias a un proceso infeccioso.

Según las guías de Santolaya se reporta que la mitad de los pacientes presentan un foco infeccioso clínico de infección. En este trabajo se encuentra foco infeccioso en el 47.3% de los casos, lo cual se correlaciona con la literatura.

Sin embargo, a pesar de que clínicamente se identifique el foco infeccioso, en el INP únicamente se logra aislar al microorganismo responsable en el 10.9% de los pacientes, y un 14.1% se reportan sin hemocultivo por lo que se pierde información sobre el microorganismo causante. Analizando la toma de hemocultivos, se propone reforzar la toma correcta de la muestra (Anexo 5) ya que en el INP no se toman dos hemocultivos periféricos, ni se toman siempre antes del inicio de antibioticoterapia, lo cual disminuye el porcentaje de aislamiento microbiológico, además no se puede saber si los aislamientos de *S. epidermidis* son por contaminación o por colonización.

La literatura reporta que actualmente hay un aumento de cocos Gram positivos en los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, sin embargo, en el INP en el periodo de 2013 a 2018 se aíslan únicamente 4.3% cocos Gram positivos y 5.6% de enterobacterias. En cuanto al aislamiento de enterobacterias, se encuentra un porcentaje muy pequeño (debido a que se espera que estos aislamientos aumenten conforme el paciente cuenta con más hospitalizaciones, y en este trabajo no se tomó en cuenta esta variable).

Sin embargo, sí se reporta que los pacientes con enterobacterias cumplen con otras características epidemiológicas, ya que en su mayoría son adolescentes, sólo un paciente no contaba con neutropenia profunda. Así mismo se encontró que la mayoría no contaban con foco infeccioso identificado, pero en segundo lugar se encontró foco abdominal, a diferencia de la población general que el segundo lugar

presentó sepsis. Esto se correlaciona con los factores de riesgo encontrados para complicaciones, ya que cumplen con la neutropenia profunda, aproximadamente la mitad presentaron fiebre de alto grado al ingreso y el foco abdominal se considera también de alto riesgo. Esto se describe ya que la mayoría de los pacientes se consideran de alto riesgo tanto por las guías de Santolaya como las de la IDSA.

Se estudió cuántos pacientes habían recibido tratamiento previo con antibiótico, y se encontró que dos terceras partes de los pacientes no habían recibido tratamiento antibiótico previo, sin embargo, resalta que de los que sí recibieron antibioticoterapia, la mayoría habían recibido un esquema con antibióticos de amplio espectro, lo cual confiere un mayor riesgo de presentar resistencia antimicrobiana. Ya que la resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública en aumento se han desarrollado varias estrategias para prevenirla, entre las que se encuentran la identificación de los pacientes que requieren cobertura antimicrobiana de amplio espectro, para lo cual se usan las escalas de riesgo de IDSA y Santolaya; y ajustar los antibióticos dependiendo del antibiograma.

En este trabajo se encontró que las guías de Santolaya cuentan con más criterios para clasificar alto riesgo que las de la IDSA, por lo tanto, como herramienta de tamizaje es más conveniente usar estos criterios ya que con que cumpla con un criterio, se considera alto riesgo. Actualmente ya existen nuevas recomendaciones sobre la clasificación del riesgo y el tratamiento antimicrobiano empírico, en particular en artículo publicado en el Journal of Clinical Oncology [22], en 2017 se realiza un análisis sobre las recomendaciones para estos pacientes.

En cuanto a la segunda recomendación para disminuir las resistencias antimicrobianas, se encontró que en el INP la mayoría de los cultivos no desarrollan crecimiento por lo que, como ya se mencionó previamente, se sugiere que se refuerce la técnica correcta de cultivos (Anexo 5).

IX. CONCLUSIÓN

La prevalencia de pacientes oncológicos con diagnóstico de neutropenia y fiebre que presentan aislamiento por enterobacterias BLEE en el INP del 1º de agosto de 2013 al 1º de agosto de 2018 es de 1.4%. Aparentemente no es un porcentaje muy alto, sin embargo, se encontró que son pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones a corto y largo plazo, lo cual se traduce en un problema de salud pública, tanto a nivel institucional como a nivel mundial.

Además, se reporta gran proporción de hemocultivos sin aislamiento ya que no se cuenta con una técnica correcta para la toma de muestras (Anexo 5).

Se describen las características epidemiológicas y clínicas de la población en el INP del 1º de agosto de 2013 al 1º de agosto de 2018 con aislamiento de enterobacterias BLEE, y se encuentra que cumplen con los factores de riesgo descritos en la literatura. Por lo que es de vital importancia la identificación oportuna de estos pacientes, para lograr enfocar el tratamiento antimicrobiano de amplio espectro a estos pacientes y disminuir las complicaciones en los pacientes, así como las resistencias antimicrobianas.

En este protocolo no se describen bacterias con resistencia a carbapenémicos, sin embargo desde hace algunos años, ya existen varios reportes en la literatura de este tipo de microorganismos, llevando a un problema mucho mayor, ya que no existen muchas opciones terapéuticas para estos pacientes.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. SINAVE/ DGE/ SALUD/ Perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes en México. Junio 2011
2. Zapata-Tarrés et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. Bol Med Hops Infant México 2012;69(3):218-225
3. Rivas-Llamas et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. Rev Hematol Mex 2014;15 (Supl. 2):S207-S268.
4. Cano G. V. "Frecuencia y gravedad de los cuadros de neutropenia y fiebre en niños con leucemia mieloblástica aguda en el Instituto Nacional de Pediatría en el servicio de Oncología" Tesis para obtener el título de subespecialista en oncología pediátrica. UNAM 2015. 24pp
5. OMS. International Childhood Cancer Day: Much remains to be done to fight childhood cancer. February 2016. Press release N° 241
6. Thabit AK et al. Antimicrobial resistance: impact on clinical and economic outcomes and the need for new antimicrobials, Expert Opin. Pharmacother. (2014) 16(2)
7. Kroll AL. Evaluation of empiric antibiotic de-escalation in febrile neutropenia. J Oncol Pharm Practice. 2016, Vol. 22(5) 696–701
8. Iraj. Antibioqram of Extended Spectrum Beta-lactamase (ESBL) producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolated from Hospital Samples. Bangladesh J Med Microbiol 2010; 04 (01): 32-36
9. Ariffin H, Navaratnam P. et al. Ceftazidime-Resistant Klebsiella Pneumoniae Bloodstream Infection in Children with Febrile Neutropenia. International Journal of Infectious Diseases, 2000: 4 (1): 21–25
10. Freifeld et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93
11. Oberoi S. et al. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. Support Care Settings. Jun 2017; [Epub ahead of

print]

12. Keng M. K. et al. Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; (8) 370–378
13. Paul M. et al. The epidemiology of Bacteremia with Febrile Neutropenia: Experience from a Single Center 1988-2004, *IMAJ* 2007; (9) 424-429
14. Alipourfard I, Nili NY. Antibiogram of Extended Spectrum Beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Hospital Samples. *Bangladesh J Med Microbiol* 2010; 04 (01): 32-36
15. Kim W. Epidemiology of Infections Due to Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Bacteria in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19(2):83–90
16. Han S.B, Jung SW, et al. Extended-Spectrum b-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia in Febrile Neutropenic Children. *Microbial Drug Resistance*. 2015;21(2):244–251
17. Nabarro L. E. B., et al. Clinical and Bacterial Risk Factors for Mortality in Children With Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Bloodstream Infections in India. *Pediatr Infect Dis J*. 2017: (36) 61-66
18. Lee J.H. et al. Increase in Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Febrile Neutropenic Children. *Infect Chemother* 2016;48(3):181-189
19. Pherwani N. Outpatient management of febrile neutropenia associated with cancer chemotherapy: Risk stratification and treatment review. *Am J Health-Syst Pharm*—Vol 72 Apr 15, 2015
20. Paganini H. 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
21. Bitar R.A. Utility of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk Index Score as a Criterion for Nonadmission in Febrile Neutropenic Patients with Solid Tumors. *Perm J* 2015 Summer;19(3):37-47
22. Lehrnbecher T. et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 35:2082-2094

XI. ANEXOS

ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	FECHA
Búsqueda de bibliografía	Octubre-diciembre 2017
Marco Teórico:	
- Antecedentes	Enero-febrero 2018
- Planteamiento del problema	Marzo 2018
- Justificación	Marzo 2018
- Objetivos	Abril 2018
Material y métodos	Julio 2018
- Plan de análisis	Agosto 2018
- Recolección de la información	Septiembre-noviembre 2018
- Procesamiento de información	Diciembre 2018
- Análisis de la información	Enero-febrero 2019
Redacción de la tesis	Marzo-abril 2019
Presentación de la tesis	Mayo 2019

ANEXO 2. DIAGNÓSTICOS SEGÚN EL CÓDICO INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES 10

Diagnóstico base	CIE 10
Osteosarcoma	C40
Sarcoma de Ewing	C41.9
Tumor de vaina de nervio periférico	C47
Rabdomiosarcoma	C49
Tumor de ovario mixto	C56
Tumor testicular germinal	C62
Tumor de Wilms	C64
Meduloepitelioma teratoide de ojo izquierdo	C69.0
Retinoblastoma	C69.2
Neoplasia de SNC	C71
Meduloblastoma	C71.6
Hepatoblastoma	C74
Carcinoma suprarrenal	C74.1
Linfoma de Hodgkin	C81
Linfoma no Hodgkin	C82
Linfoma de Burkitt	C83.7
Leucemia linfoblástica aguda	C91.0
Leucemia mieloblástica aguda	C92.0
Sarcoma	D17
Histiocitosis de células de Langerhans	D76

ANEXO 3. TIPO DE QUIMIOTERAPIA

ALTAMENTE APLASIANTE	NO APLASIANTE
Ciclofosfamida, mitoxantrona, citarabina, ifosfamida, 6 mercaptopurina, irinotecan	Ciclosporina, doxorubicina, daunorrubicina, vincristina, etopósido, carboplatino, L-asparaginasa, metotrexate, vinblastina, bleomicina
Medicamentos citotóxicos que independientemente de la dosis a la que se administran tienen entre sus efectos adversos, aplasia medular	Medicamentos citotóxicos que por sí mismos no producen aplasia medular, únicamente si se administran a altas dosis o en combinación con otros

Fuente: The Harriet Lane Handbook 21st edition. Editors: Hughes H., Kahl LK. 2018

ANEXO 4. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Características de la población			
		Población general	Aislamiento enterobacterias
	N	625	30
Sexo	Masculino	312 (50.1%)	22 (73.3%)
	Femenino	313 (49.9%)	8 (26.7%)
Edad	Lactantes	60 (9.6%)	1 (3.3%)
	Preescolares	144 (23.04%)	4 (13.3%)
	Escolares	253 (40.48%)	12 (40%)
	Adolescentes	168 (26.8%)	13 (43.3%)
Diagnóstico	Neoplasia líquida	341 (54.56%)	12 (40%)
	Neoplasia sólida	284 (45.4%)	18 (60%)
Neutrófilos al ingreso		0 - 6,000 (0)*	0 - 700 (0)*
	Sin neutropenia	68 (10.9%)	1 (3.3%)
	Neutropenia leve	3 (0.5%)	0 (0%)
	Neutropenia profunda	554 (88.6%)	29 (96.7%)
Temperatura		36.6 - 40.5°C	37.6 - 39.8°C
	Sin fiebre	37 (6%)	1 (3.3%)
	Fiebre de bajo grado	422 (68%)	16 (53.3%)
	Fiebre de alto grado	166 (27%)	13 (43.3%)
Foco	Sin foco	327 (52.3%)	12 (40%)
	Sepsis	61 (9.8%)	6 (20%)
	Urinario	8 (1.3%)	0 (0%)
	Abdominal	67 (10.7%)	5 (16.7%)
	Respiratorio	66 (10.6%)	2 (6.7%)
	Sistema Nervioso Central	0 (0%)	0 (0%)
	Infección asociada a catéter	18 (2.9%)	1 (3.3%)
	Mucositis	62 (9.9%)	4 (13.3%)
Otro	16 (2.6%)	0 (0%)	
Días de estancia hospitalaria		0 - 1101 (7)	5- 947 (16)*
Días desde quimioterapia		0 - 1163 (7)	1 - 108 (8)
Riesgo de complicaciones IDSA	Alto	547 (87.5%)	28 (93.3%)
	Bajo	78 (12.5%)	2 (6.7%)
Riesgo de complicaciones Santolaya	Alto	589 (94.2%)	29 (96.7%)
	Bajo	36 (5.8%)	1 (3.3%)

Se muestra entre paréntesis el porcentaje de pacientes que representa.

*Se muestra entre paréntesis la moda

ANEXO 5. TOMA CORRECTA DE HEMOCULTIVOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

Se recomienda tomar 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 inoculada depende del peso del paciente:

Peso (kg)	Volumen sanguíneo circulante	Volumen inoculado en cultivo 1	Volumen inoculado en cultivo 2	Volumen total inoculado	Porcentaje del volumen circulante
<1	50-99ml	2ml	-	2ml	4%
1.1-2	100-200ml	2ml	2ml	4ml	4%
2.1-12.7	>200ml	4ml	2ml	6ml	3%
12.8-36.3	>800ml	10ml	10ml	20ml	2.5%
>36.3	>2200ml	20-30ml	20-30ml	40-60ml	1.8-2.7%

Fuente: A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology