



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL PARA EL NIÑO DE TOLUCA**

**ETIOLOGÍA Y CURSO CLÍNICO DE BACTERIEMIAS
CONFIRMADAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EN EL
HOSPITAL PARA EL NIÑO DE TOLUCA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A:

Dra. Blanca Patricia Sánchez Álvarez

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Germán Alberto Venegas Esquivel

Dra. Laura Beatriz Mejía Caballero

Dr. Lautaro Plaza Benhumea



**TOLUCA DE LERDO, ESTADO DE MÉXICO
2021**



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.

HOJA DE FIRMAS

**DR AARÓN RENÉ MOLINA PORTILLO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. JOAQUIN RINCÓN ZUNO
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA HOSPITAL PARA EL NIÑO DE
TOLUCA**

INDICE

Agradecimiento	1
Resumen.....	2
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación.....	14
Justificación	15
Objetivos	16
Metodología.....	17
Análisis estadístico	22
Consideraciones éticas.....	23
Cronograma de actividades.....	24
Resultados	25
Discusión	30
Conclusiones	34
Referencias.....	35

Agradecimiento

A mis padres por su paciencia, su compañía y su fe, a mis hermanos y amigos que han brindado palabras de aliento y sonrisas de apoyo.

A cada maestro por los conocimientos brindados y servir de guía.

Resumen

Marco teórico. La bacteriemia es la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, en los pacientes oncológicos la tasa de positividad de hemocultivos es de 19.1%. Identificar del agente etiológico permite seleccionar el antibiótico óptimo como terapia empírica, y una vez que se reporta la susceptibilidad, dirigir el tratamiento, que impacta en la disminución de la mortalidad.

Objetivo. Establecer la etiología y curso clínico de bacteriemia confirmada en el paciente oncológico.

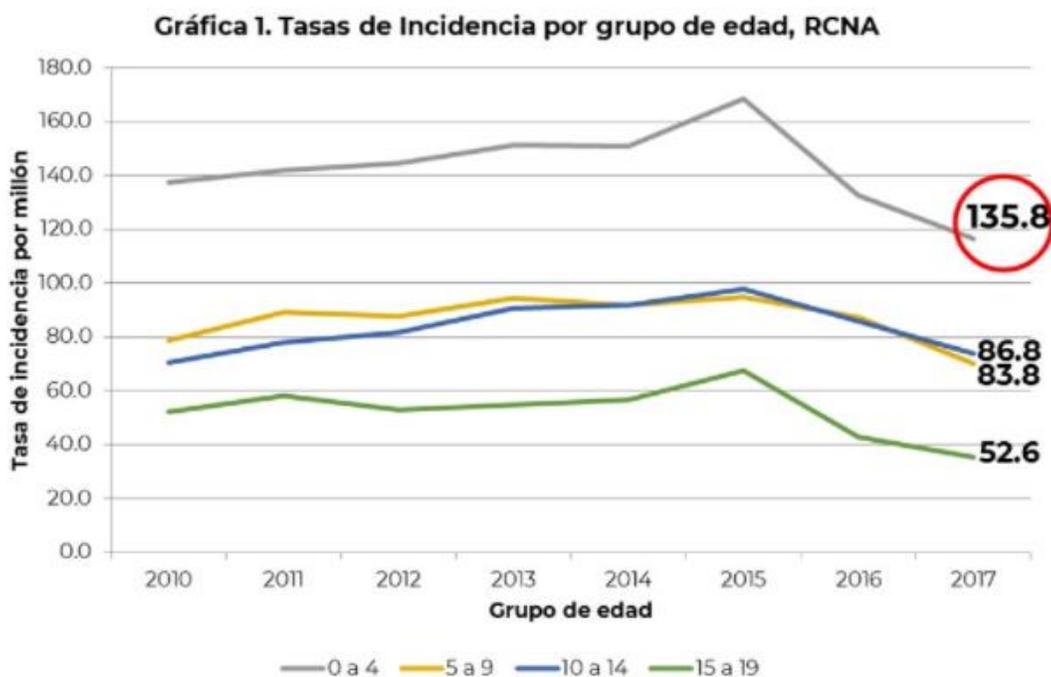
Material y métodos Se realizó en el Hospital para el Niño de Toluca en el período comprendido de mayo 2018 a mayo 2020. Diseño del estudio: Descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal. Se incluyeron a todos los pacientes con hemocultivo positivo, atendidos en el hospital para el niño de Toluca de mayo 2018 a mayo 2020. Excluyéndose expedientes incompletos, con reporte de contaminación o sin antibiogramas.

Resultados Se reportaron 57 eventos de bacteriemia, la edad predominante fue el grupo de preescolares, siendo la leucemia linfoblástica aguda el diagnóstico oncológico más frecuente en 68 %. De las bacterias reportadas 58% fueron identificados como gram negativos y 37% como gram positivos. 5 microorganismos principales; *Klebsiella pneumoniae* 18%(n=10), *Serratia marcescens* 10% (n= 6) *Staphylococcus hominis* 10% (n= 6) *Escherichia coli* 9% (n= 5), y *Pseudomonas aureginosa* 9% (n= 5). La terapia empírica prescrita fue meropenem 43% (n= 25), cefalosporina de 3ra generación 25% (n=14), 25% (n=14) con cefalosporinas de 4ta generación y 7% (n=4) con otros antibióticos. Los bacilos gram negativos expresaron BLEEs en 27% (n= 9) y del grupo de gram positivos la resistencia a oxacilina estuvo presente en 23% (n=5). De los pacientes evaluados 68% (n=39) de egresaron a domicilio, 9 % (n= 5) permanecieron hospitalizados una vez resuelto el cuadro de bacteriemia y 23% (n=13) falleció durante el episodio.

Conclusiones. Caracterizar la etiología de bacteriemias en pacientes oncológicos permite establecer la terapia empírica óptima, de acuerdo a nuestra epidemiología se sugiere administrar cefepime más aminoglucósidos y considerar meropenem y vancomicina si existe compromiso hemodinámico.

Marco teórico

En las estimaciones de Globocan 2018 se reporta que cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer, más de 200 000 ocurren en niños y adolescentes.¹ En México de acuerdo al Censo de Población y Vivienda 2020 la población menor de 18 años fue de 38 308 263.² En este grupo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo es el cáncer, durante 2017 CeNSIA reportó una tasa de incidencia por millón de habitantes de 135.8 para el grupo de 0-4 años y 52.6 para los adolescentes de 15-19 años (Gráfica 1). La sobrevivencia nacional en niños y adolescentes diagnosticados con alguna neoplasia, es de 57% en comparación con la de países con altos ingresos, donde la probabilidad de que una niña, niño o adolescente con cáncer sobreviva es del 90%.¹



Fuente: Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes (RCNA).

Los tratamientos actuales han incrementado las tasas de curación, sin embargo, se relacionan con varios efectos adversos, inclusive algunos niños con cáncer mueren como resultado de estos tratamientos. Dentro de los principales efectos adversos relacionados se encuentra infección, hemorragia, enfermedad de injerto contra huésped, encefalopatía, disminución de la calidad de vida, entre otras.³

La fiebre, puede ser el único signo de infección, porque los signos y síntomas de inflamación suelen atenuarse debido al recuento absoluto de neutrófilos reducido.⁴ Los pacientes oncológicos con fiebre, incluso cuando no se asocia a neutropenia,

tienen mayor riesgo de presentar infecciones del torrente sanguíneo por lo que la identificación de los agentes infecciosos y la atención oportuna son estrategias que permiten mejorar el pronóstico.⁵

En los pacientes oncológicos se define como fiebre a la temperatura > 38.3 °C de manera aislada o >38 °C con duración de 1 hora, o dos elevaciones mayores de 38° C durante un período de 12 horas; se recomienda que la medición sea oral y evitar la rectal. En la práctica clínica, la axilar es la más utilizada.⁶ Actualmente, derivado de la pandemia, se ha incrementado el uso de termómetros infrarrojos.

A pesar de los grandes avances en prevención y tratamiento, la fiebre y neutropenia sigue siendo una de las complicaciones más frecuentes y graves de la quimioterapia, una de las principales causas de morbilidad, uso de recursos sanitarios, resultantes de retrasos y reducción de dosis de quimioterapia eficaz.⁷

En el caso de fiebre no neutropénica no existen revisiones sistemáticas sobre qué hacer, por lo que se sugiere considerar algunos factores:

- Si el paciente está séptico, utilizar los antibióticos indicados en la neutropenia febril dado que los organismos involucrados son los mismos.
- Considerar si existe un acceso venoso central, y verificar los protocolos locales para infección asociada a catéter.
- Tratar de identificar el sitio de infección y dar tratamiento dirigido.
- En caso de egreso se debe asegurar que cuente con una red de seguridad clara, explicar signos de alarma para regresar al hospital.⁸

En los niños con neutropenia inducida por quimioterapia, la tasa de infección documentada oscila entre el 10 y 40%, la más común es la bacteriemia, que representa 20-50%.⁹ La etiología depende del tipo de enfermedad, la quimioterapia que recibe, exposición a cuidados de salud, uso de tratamiento o profilaxis antibiótica, la duración de la neutropenia, entre otros factores. En estos pacientes la necesidad de catéteres venosos centrales y el daño gastrointestinal causados por la quimioterapia, proporcionan una puerta de entrada, que predispone a la bacteriemia. Aunado a la respuesta alterada del huésped no solo por neutropenia, sino también por la inmunidad celular disminuida por la quimioterapia, existe mayor riesgo de desarrollar infecciones graves.⁴

De acuerdo con las guías ESMO publicadas en 2016, el pronóstico de fiebre y neutropenia es peor en pacientes con bacteriemia, atribuyendo 18% de mortalidad para las causadas por gram negativos, y 5% para gram positivos. Por lo que recomienda a cada centro establecer sus políticas antimicrobianas de acuerdo a la epidemiología documentada.⁷ Además del tracto gastrointestinal (relacionado con mucositis oral o intestinal), el tracto respiratorio inferior, el tracto urinario y piel y los tejidos blandos también pueden ser el foco de infección; dentro de las causas no infecciosas de fiebre en niños con cáncer se incluyen aquella causada por medicamentos, fiebre relacionada con el cáncer, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, reacción a la transfusión y disautonomía (en niños con enfermedad del sistema nervioso).⁹

La incidencia de fiebre y neutropenia en pacientes con tumores sólidos representa 10-50% y hasta 80% en aquellos con neoplasias hematológicas, asociada a una mortalidad de 10%; estos pacientes son más susceptibles de presentar infecciones severas y complicaciones. La mortalidad por sepsis es 1.6 veces más elevada en los pacientes oncológicos que en el resto de la población pediátrica.¹⁰

En los pacientes con neutropenia no febril, los episodios de bacteriemias se documentaron < 10%, con tasas significativamente más altas observadas en pacientes con catéter venoso central (CVC), en comparación con catéter puerto implantable, por lo que no sorprende que las bacterias gram positivas fueran los patógenos más comúnmente aislados.¹¹

En los hospitales que manejan pacientes con cáncer se ha implementado el programa de “HORA DORADA” lo que ha permitido disminuir la mortalidad por sepsis en los pacientes que ingresan a la sala de urgencias. Se ha descrito que por cada hora de retraso en la administración de antibióticos, la mortalidad se incrementa 7.6%, siendo el motivo por el que los esfuerzos se encaminan en la pronta administración de antimicrobianos.^{12 13}

Bacteriemia

Nos referimos a bacteriemia a la presencia de bacterias en el torrente sanguíneo, la respuesta inmune innata evita la progresión; en el paciente oncológico los mecanismos fallan por la administración de quimioterapia, lo que lleva al desarrollo inicial de sepsis que puede progresar a choque séptico,¹⁴ el cual actualmente es la segunda causa de muerte en población pediátrica. Su etiología depende de la región y población estudiada, la resistencia bacteriana y las prácticas de prevención que tenga cada unidad.¹⁵ Con el aumento de la resistencia a antibióticos se limitan las opciones de tratamiento.¹⁶

En pediatría existen pocos estudios sobre la distribución de patógenos y su patrón de resistencia en la bacteriemia, en 2019 se publicó una revisión sistemática que incluyó 52 915 niños y 4836 aislamientos donde la tasa de hemocultivos positivos fue de 19.1% los estudios anteriores reportaban porcentajes de 7 al 13.9%. En esta serie las bacterias gram negativas se encontraron en 63.9%, la limitante de este estudio fue que no disponía de información sobre otros factores que pudieran contribuir a la mortalidad, incluido el acceso a la atención, el estado de vacunación, el diagnóstico tardío, el tratamiento concordante o discordante.¹⁴

En México los reportes de bacteremia que realiza la Red INVIFAR encabezada por la Dra. Elvira Garza presenta datos de bacteriemias pero no diferencia sobre pacientes pediátricos lo cual limita el conocimiento real en México. En el Hospital para el Niño de Toluca, se realizó un estudio para evaluar los microorganismos causantes de infección, donde además se muestran patrones de resistencia; los resultados fueron expuestos en el margen del Congreso de AMIMC 2021. Si bien

este trabajo describe a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella spp*, *Candida spp*, *Enterococcus spp* y *Pseudomonas spp* como los principales microorganismos involucrados en las infecciones del paciente pediátrico, los datos no fueron enfocados a bacteriemias. Sin embargo, al enfocarse en las infecciones del torrente sanguíneo, resalta la elevación de cepas productoras de BLEE (betalactamasas de espectro extendido) de 19.2% documentada en 2018 a 21.5% en 2020.

Los factores de riesgo relacionados con las bacteriemias por gérmenes resistentes a carbapenémicos con neoplasias hematológicas y trasplante de células hematopoyéticas, son el uso previo de antibióticos de amplio espectro, antecedente de cirugías o ventilación mecánica, alteración de la microbiota intestinal y el antecedente de hospitalización 3 meses previos.¹⁶

Fiebre y neutropenia

ESMO define la fiebre y neutropenia como aquella temperatura oral mayor de 38.3°C o dos lecturas consecutivas >38° durante dos horas, y un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500.⁷ De acuerdo a la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) en 2010 se estableció como neutropenia, en aquellos pacientes con cáncer, a la cuenta de neutrófilos < 500 células /microL o con una predicción al descenso de la cuenta absoluta, en las siguientes 48 horas, este concepto sigue vigente.¹⁷

Debido a la morbimortalidad asociada a los eventos de fiebre y neutropenia se han propuesto factores que predicen cuando un episodio de neutropenia febril será de alto o bajo riesgo, para el desarrollo de complicaciones secundarias a la propia infección y de acuerdo con esto se definirá el tratamiento antimicrobiano empírico, vía de administración y su duración.⁷ Estos parámetros predicen la probabilidad de estar cursando con una bacteriemia, se han explorado factores relacionados con la patología oncológica, la presencia de comorbilidades, el grado de compromiso medular y aspectos relacionados con el propio episodio infeccioso.

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. El estudio encabezado por la doctora Santolaya, realizado en Chile, identificó al momento del ingreso ocho variables relacionadas con riesgo de muerte. La tabla 1 muestra dichos factores, a este modelo se le atribuye sensibilidad de 92% y especificidad de 76% para asociar sepsis al episodio de neutropenia febril al ingreso al servicio de urgencias.¹⁸

Tabla 1 Factores de riesgo de infección bacteriana invasora y mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre.

>12 años
Leucemia
En fase de inducción o recaída
Segundo tumor
Intervalo entre último ciclo de quimioterapia y el inicio de fiebre y neutropenia < 7 días
Predicción de duración de neutropenia >7 días
Fiebre >39°C axilar
Signos clínicos de sepsis
Compromiso respiratorio o intestinal
Comorbilidad asociada
RAN < 100 cel/mm ³
RAM < 100 cel/mm ³
Recuento de plaquetas < 50 000 cels/mm ³
Proteína C reactiva sérica >90mg/L
Interleucina 8 >300pg/ml
Presencia de bacteriemia

Adaptada de Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: por Paganini H, Santolaya de P ME Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chilena Infectol. 2011

Abordaje por sospecha de bacteriemias

Algunos estudios asocian la necesidad de reanimación hídrica, fiebre de alto grado, ausencia de síntomas respiratorios y la presencia de escalofríos a una mayor probabilidad de bacteriemia en los pacientes con cáncer que presentan fiebre sin neutropenia.¹¹

Los pacientes con fiebre y neutropenia pueden no presentar signos y síntomas típicos de infección, pudiendo ser la fiebre el único signo. Por lo que en todo paciente con diagnóstico de alguna neoplasia y que reciba quimioterapia, debe:

- a) Evaluarse la neutropenia ante la presencia de fiebre.
- b) Realizar un examen físico completo el cual debe repetirse al menos una vez al día. A menudo no se encuentra foco infeccioso, dado que se afecta la capacidad del sistema inmunológico para presentar datos de inflamación. El examen, debe incluir signos vitales (frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, temperatura, presión arterial); signos cutáneos de celulitis, buscar gingivitis o mucositis, examen cuidadoso de oídos, nariz, garganta, revisión pulmonar, cardíaca, abdominal y de región perianal.¹³

Las recomendaciones hechas por la Sociedad Americana de Oncología Clínica luego de una revisión sistemática, sugieren la toma de hemocultivo en el ingreso hospitalario, y solo si hay datos que hagan pensar en posible infección urinaria el

urocultivo. El apoyo de imagen radiológica solo en presencia de signos y síntomas respiratorios.¹⁹

La actualización de las guías NICE sugiere además solicitar Proteína C Reactiva (PCR), lactato y albumina.²⁰ El papel de la PCR es controversial, a pesar de que se utiliza frecuentemente en estos pacientes para detectar la presencia de infección bacteriana grave, con frecuencia no se eleva en forma significativa hasta 36-72 horas de iniciada la infección, y es poco específico.¹⁹

La procalcitonina (PCT) tiene la ventaja de alcanzar su valor máximo a las 6 horas de estímulo infeccioso y permite diferenciar entre infección viral y bacteriana. En 2012 un meta análisis evaluó la eficacia la PCT por si sola en comparación con la PCR, donde concluyen que ambas tiene eficacia para el diagnóstico de sepsis bacteriana en pacientes neutrópicos febriles, siendo más sensible la PCT y más específica la PCR.¹⁹

Principales agentes involucrados

A pesar de que generalmente la fiebre en estos niños es secundaria a una condición infecciosa benigna, hasta 20 % puede tener una infección bacteriana grave uno de los aspectos más importantes para el manejo del paciente es la búsqueda de la “puerta de entrada” de agentes infecciosos al torrente sanguíneo. (Tabla 2)²¹

Tabla 2 Etiología probable según el cuadro clínico	
Cuadro clínico	Agente etiológico
Septicemia	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Infección asociada a catéter venoso central	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> <i>Streptococcus del grupo viridans</i>
Lesiones de piel	<i>Staphylococcus aureus</i>
Lesiones en mucosas (ulceras o aftas)	<i>Streptococcus del grupo viridans</i> <i>Anaerobios estrictos</i>

Adaptada de Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room por Rivera Salgado, D. Rev Chilena Infectol. 2018

En los estudios que evaluaron pacientes con cáncer sin neutropenia las bacterias gram positivas fueron las más frecuentemente identificadas, siendo los *Staphylococcus coagulasa negativos* la causa más común seguido de *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus del grupo*

viridans. Entre los gram negativos las enterobacterias fueron las más comunes, seguidas de *Pseudomonas spp* y *Acitenobacter spp*.¹¹

De acuerdo a Regis y colaboradores quien en 2014 analizó a 169 pacientes con diagnósticos de fiebre y neutropenia, lograron aislamiento microbiológico en 37.4% de la población estudiada, siendo los principales agentes *Escherichia coli*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus del grupo viridans* y *Enterococcus spp*.⁴ Considerando los defectos en linfocitos T causados por las enfermedades linfoproliferativas, el riesgo de infección por patógenos intracelulares como *Listeria monocytogenes* se ve incrementado por lo que deberá considerarse en la terapia empírica.⁹

Tratamiento antibiótico

La selección del tratamiento empírico debe basarse en las características epidemiológicas institucionales y el riesgo que presente el paciente. Los pacientes deben recibir tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y bactericida en forma rápida, ya que las infecciones en este tipo de hospederos progresan rápidamente y pueden ocasionar la muerte.¹⁹

El tratamiento empírico se debe basar en la microbiología local reportada, deberá incluir antibióticos con actividad antipseudomonas. En caso de alergias se puede incluir ciprofloxacino asociada a clindamicina o uso combinado aztreonam con vancomicina.¹² Las cefalosporinas de tercera o cuarta generación con acción anti *Pseudomonas* (ceftazidima y cefepime), los carbapenémicos y las penicilinas anti pseudomonas han sido igualmente efectivas que los tratamientos combinados con aminoglucósidos,¹⁹ además la terapia combinada tiene más probabilidades de nefrotoxicidad, de acuerdo a los hallazgos de Tamma et al, la monoterapia con betaláctamicos en pacientes pediátricos con bacteriemias por gram negativos, puede disminuir el desarrollo de nefrotoxicidad sin comprometer los resultados clínicos.²²

En el caso de vancomicina, se debe considerar en indicaciones específicas, como cuando se sospeche de infección asociada a catéter, infección de piel y tejidos blandos, mucositis grado IV, neumonía o inestabilidad hemodinámica, así como infección documentada por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. La modificación de tratamiento debe considerarse en aquellos con riesgo para infección por organismos resistentes, particularmente en aquellos que se mantengan con inestabilidad hemodinámica o tenga un hemocultivo positivo, en cuyo caso la terapia será dirigida como en infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente donde se puede indicar vancomicina, linezolid o daptomicina. En *Enterococcus* resistente a vancomicina una opción terapéutica a utilizar es linezolid o daptomicina. Se podrá considerar el uso temprano de carbapenémicos en aquellos lugares con reportes de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) y colistina o tigeciclina en aquellos con reporte de carbapenemasas (KPC).²³

Terapia adyuvante

Tipo de habitación se sugiere aislamiento para minimizar la exposición a patógenos transmisibles.¹⁸

Higiene de manos es la medida más importante para reducir la transmisión, cruzada en pacientes hospitalizados.

Factor estimulante de colonias de granulocitos disminuye los episodios de fiebre y neutropenia, la infección documentada y las tasas de hospitalización.¹³

Manejo hemodinámico. Con el objetivo de lograr una tensión arterial media en percentil 50 para la edad, se sugiere la reanimación inicial con al menos 20ml/kg de cristaloides, e incluso valorar el inicio de vasopresores.⁴

Retiro de catéter. La extracción temprana del catéter en aquellos con infección asociada al dispositivo ha permitido aumentar la supervivencia.

Manejo de Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) el uso de ventilación no invasiva en pacientes inmunosuprimidos es controvertido, el oxígeno con dispositivo de alto flujo, puede ser una mejor opción. La mortalidad de estos pacientes cuando desarrollan SDRA sigue siendo alta.⁶

Unidad de cuidados intensivos, (UCI) cuando se corrobora choque séptico, el ingreso temprano a UCI ha mejorado las tasas de supervivencia.⁴

Factores relacionados con mortalidad

En 2014 se analizó a la población con fiebre y neutropenia, donde la mortalidad se atribuyó al estadio de la enfermedad, régimen de quimioterapia empleada, presencia de bacteriemia. Para su análisis dividieron a su población en aquellos que recibieron terapia antibiótica en menos de 30 minutos y de 31-60 minutos presentándose una mortalidad de 3% contra 18.1%. En un segundo análisis dividieron a aquellos pacientes que cursaban con su primer episodio de bacteriemia donde la mortalidad para los que recibieron antibiótico en los primeros 30 minutos fue de 6.4% vs aquellos que la recibieron entre el minuto 31 y 60 alcanzando una mortalidad hasta de 27.2%.⁴

De acuerdo a lo evaluado por Perrón et al, un 4.7% requirió atención en terapia intensiva, en su estudio el 17.6% de los pacientes con leucemia murió, mientras que la población con neoplasia diferente a la leucemia presentó una mortalidad de 2.3%.⁹

Los puntajes de predicción de mortalidad constituyen una herramienta útil que permiten comparar la mortalidad observada en una población con la estimada por el modelo de predicción. El score Pediatric Risk of Mortality (PRISM), es el sistema de valoración pediátrico más utilizado y muestra un buen rendimiento predictivo de mortalidad, que es independiente de la institución en la que se aplica, pero puede no ser el mismo en todas las poblaciones por la falta de semejanzas entre las enfermedades que padece cada grupo.²⁴ Los componentes y puntajes que se incluyen en la escala de PRISM se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Escala de PRISM (Pediatric Risk of Mortality Score)				
Variable	Lactantes	Niños	Todos	Valor
Presión arterial sistólica (mmHg)	130-160	150-		2
	55-65	200		2
	>160	65-75		6
	40-54	>200		6
	<40	50-64		7
	<50			
Presión arterial diastólica (mmHg)			>110	6
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	>160	>150		4
	<90	>80		4
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	61-90	51-70		1
	>90	>70		5
	Apnea	Apnea		5
PaO₂/FiO₂			200-300	2
			<200	3
PaCO₂ (mmHg)			51-65	1
			>65	5
Escala de coma de Glasgow			<8	6
Reactividad pupilar			Diferente o dilatada	4
			No reactiva y dilatada	10
Tiempo de protrombina			>1.5	2
Bilirrubina total (mg/dl)			>3.5	6
Potasio (mEq/L)			3.0-3.5	1
			6.5-7.5	1
			<3.0	5
			>7.5	5
Calcio (mg/dl)			7.0-8.0	2
			12.0-15.0	2
			<7.0	6
			>15.0	6
Glucosa (mg/dl)			40-60	4
			250-400	4
			<40	8
			>400	8
Bicarbonato (mEq/L)			<16	3
			>32	3

Adaptada de PRISM como predictor de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú 2012. Acta médica Perú. 2016

Los sistemas de puntuación se utilizan para indicar la gravedad y evaluar el riesgo de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la implementación de estos sistemas es muy importante para la precisión del pronóstico y precisión, en pacientes con cáncer ingresados en las unidades de UCIP, ya que estos grupos se caracterizan por altas tasas de mortalidad, por lo tanto, requieren una predicción más temprana y eficaz de los resultados adversos. El desempeño de las puntuaciones de gravedad, en niños con enfermedades oncológicas, presenta una amplia variación de pronóstico, relacionada con las peculiaridades de este grupo y hasta ahora los estudios son escasos. Algunos autores han informado que PRISM III sobreestima la mortalidad, y no tiene buena calibración ni discriminación, considerando que las escalas de gravedad, tienen su inicio en 1974, la población con enfermedades neoplásicas que hoy muestra mayores tasas de supervivencia, no estaba contemplada.²⁵

Planteamiento del problema

El Hospital para el Niño de Toluca es un centro que atiende a la población del Estado de México, por lo que pacientes con enfermedades oncológicas en la entidad, y estados vecinos son referidos a nuestra institución; cuenta con 20 camas de hospitalización exclusiva para pacientes oncológicos, lo que permite la detección oportuna, tratamiento y mejoría del pronóstico de los pacientes con diagnóstico de enfermedades neoplásicas.

Los pacientes con enfermedades oncológicas se consideran inmunocomprometidos, secundario al uso de quimioterapia; requieren asistencia médica temprana ante la sospecha de infección, las cuales pueden llegar a ser graves, al ser causadas por microorganismos resistentes y confieren una tasa de mortalidad elevada. Hasta el momento el hospital no cuenta con un reporte de los agentes más frecuentes de bacteremias en este grupo de pacientes.

Identificar los agentes microbiológicos y el patrón de susceptibilidad de patógenos causantes de bacteremias en los pacientes oncológicos, permitirá no solo dirigir el tratamiento, además evitará la presión antibiótica y el desarrollo secundario de resistencia dentro de nuestro hospital. Por lo que surge la siguiente interrogante:

Pregunta de investigación

¿Cuál es la etiología y curso clínico de las bacteriemias confirmadas en pacientes oncológicos en el Hospital para el Niño de Toluca?

Justificación

Todos los pacientes oncológicos tienen riesgo de infección por bacterias resistentes que los llevan a estancias hospitalarias prolongadas o desenlaces fatales. Considerando que esto depende de la identificación oportuna de los organismos causantes, y su patrón de sensibilidad, nuestro trabajo busca que al contar con estos resultados podamos fortalecer o modificar los esquemas empíricos actualmente propuestos en todos los pacientes oncológicos, independientemente de su condición inmunológica al momento de ingreso en el área de urgencias.

Objetivos

General:

- Establecer la etiología y curso clínico de bacteriemia confirmada en el paciente oncológico.

Secundarios

- Describir los principales agentes etiológicos de bacteriemias en el paciente oncológico.
- Determinar cuáles son los principales antibióticos utilizados en los pacientes oncológicos con bacteriemia.
- Conocer la susceptibilidad antimicrobiana en pacientes oncológicos con bacteriemia.
- Reconocer los principales fenotipos de resistencia antimicrobiana y la relación que guarda con el desenlace clínico.

Metodología

Este estudio se realizó en el Hospital para el Niño de Toluca en el período comprendido de mayo 2018 a mayo 2020.

Diseño del estudio:

Descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

Criterios de inclusión:

1.- Pacientes oncológicos con hemocultivo positivo, atendidos en el Hospital para el Niño de mayo 2018 a mayo 2020.

Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes con expedientes clínicos incompletos.
- 2.- Pacientes con cultivos microbiológicos considerados como contaminación.
- 3.- Pacientes con resultados de cultivos poli microbianos.
- 4.- Pacientes con antibiograma incompleto.

Criterios de eliminación

Alta voluntaria

Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha actual	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la fecha en que se incluye al estudio	Cualitativa nominal	Lactante 29 días < 2 años Preescolar >2 años < 6 años Escolar >6 años < 12 años Adolescente >12años 18 años
Género	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femenino	Género identificado al nacimiento del paciente, de acuerdo a lo registrado al ingreso	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Días de estancia	Tiempo transcurrido entre la fecha de ingreso y la de egreso	Se considera de la fecha de ingreso hasta la fecha de registro de egreso	Cuantitativa continua	Días
Valoración Infectología	Atribuida a la acción realizada por el servicio de Infectología y corroborado por la presencia de nota, en expediente clínico	Atribuida a la acción realizada por el servicio de Infectología y corroborado por la presencia de nota, en expediente clínico	Cualitativa nominal	Si No
Diagnóstico oncológico	Diagnóstico nosológico neoplásico que afecta al paciente produciendo un	Diagnóstico de neoplasia establecido en el expediente clínico	Cualitativa nominal	Leucemia linfoblástica aguda Leucemia mieloide

	exceso de células malignas con invasión de tejido circundante y a veces metástasis			Tumor de órgano sólido En abordaje
Días post quimioterapia	Tiempo transcurrido entre el inicio de la última quimioterapia al momento de evento infeccioso	Tiempo transcurrido entre el inicio del último ciclo quimioterapia y el diagnóstico infeccioso	Cuantitativa continua	Días
Catéter puerto	Un puerto subcutáneo es un catéter venoso central que se ubica completamente bajo la piel	Presencia de catéter puerto al momento del evento infeccioso	Cualitativa nominal	Si No
Días de estancia UTIP	Número de días que permanece hospitalizado en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP)	Número de días que permanece hospitalizado en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP)	Cuantitativa continua	Días
Desenlace	Resolución del evento de fiebre y neutropenia que propició la atención médica o agravamiento.	Evolución clínica del paciente, luego de la atención médica.	Cualitativa nominal	Defunción Mejoría Continua hospitalizado
Clasificación de riesgo	Estadio de acuerdo a tipo de leucemia, cifra de neutrófilos, cifra de hemoglobina y plaquetas	Riesgo de infección bacteriana grave Establecida con base en el tipo de neoplasia, fase de quimioterapia y cifra de	Cualitativa nominal	Alto riesgo Bajo riesgo No aplica

		hemoglobina y plaquetas		
Filgastrim	Administración de factor estimulante de colonias de granulocitos	Administración de factor estimulante de colonias de granulocitos	Cualitativa nominal	Si No
Antibiótico 1	Antimicrobiano con actividad contra bacterias	Antibiótico indicado como terapia empírica	Cualitativa nominal	Cefalosporina 3ra Cefepime Meropenem Otro Ninguno
Antibiótico 2	Antimicrobiano con actividad contra bacterias	Aquel antibiótico que el paciente recibió en segundo orden, no se establece si fue de manera dirigida.	Cualitativa nominal	Vancomicina Amikacina Meropenem Otro Ninguno
Días de terapia	Número de días que se administran antibióticos	Total de días que el paciente recibió terapia antibiótica	Cuantitativa continua	Días
Anti fúngico	Administración de sustancia con capacidad de evitar crecimiento o provocar muerte de hongos	Administración de antifúngico durante el evento de bacteriemia	Cualitativa nominal	Si No
Choque al ingreso	Pacientes en quienes se documente alteraciones del sistema circulatorio que produce inadecuada perfusión de órganos y oxigenación de tejidos	Paciente con llenado capilar prolongado, con tensión arterial por debajo de percentil 5, oliguria o anuria, que requiera uso de aminas	Cualitativa nominal	Si No
Administración de volumen al ingreso	Administración de volumen al	Administración de volumen al inicio	Cualitativa nominal	Si No

	ingreso del paciente	del episodio de bacteriemia		
Intubación orotraqueal	Colocación de tubo endotraqueal y ventilación mecánica	Colocación de tubo endotraqueal y ventilación mecánica	Cualitativa nominal	Si No
Uso de aminas	Administración de terapia aminérgico	Indicación de aminas registradas en expediente	Cualitativa nominal	Si No
Tipo de hemocultivo	De acuerdo al sitio de toma de muestra para cultivo	De acuerdo al sitio de toma de muestra para cultivo	Cualitativa nominal	Central Periférico
Gram	Resultado de tinción gram reportado en la libreta de hemocultivos de laboratorio	Resultado de tinción gram reportado en la libreta de hemocultivos de laboratorio	Cualitativa nominal	Coco Gram positivo Bacilo Gram negativo
BLEE	Presencia de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) establecidos en antibiograma	Presencia de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) reportados en antibiograma de hemocultivos	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
Sensibilidad	Reporte de sensibilidad para cada tipo de antibiótico reportados en antibiograma de acuerdo a criterios CLSI	Reporte de sensibilidad para cada tipo de antibiótico reportado en antibiograma.	Cualitativa nominal	Resistente Sensible Intermedio No aplica
Resistencia a oxacilina	Resistencia dada por la adquisición del gen mecA que codifica la proteína fijadora de penicilina (PBP2a)	Para referir a las bacterias con reporte de resistencia a oxacilina	Cualitativa nominal	Positivo Negativo

Análisis estadístico

Se usará estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión, analizados en SPSS Statistics versión 22.

Consideraciones éticas

El propósito inicial de la investigación científica es generar nuevos conocimientos, encontrar la cura o el alivio de los males que aquejan a la humanidad y promover mediante su aplicación en la tecnología el bienestar del bien humano. Este estudio se realizará bajo las normas que se dictan:

- La ley general de Salud en materia de investigación en México, (julio de 1984) y para seguridad de dicha investigación se mencionan los siguientes artículos capítulo único: Artículo 96 y 100.
- Reglamentos materia de investigación de la Ley General de Salud, artículo 17. Número 1.
- NOM 004 SSA-1 del expediente clínico.
- El consejo de organización internacional de ciencias médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud en 2002.

Los datos que se obtengan de los expedientes se mantendrán en confidencialidad. Este protocolo será aprobado y autorizado por el comité de Bioética e Investigación del Hospital para el Niño de Toluca IMIEM.

Cronograma de actividades

Actividad programada	Ago-Sep 2020	Oct-Nov 2020	Dic-Ene 2021	Feb-Mar 2021	Abr-May 2021	Jun-Jul 2021	Ago-Sep 2021	Oct-Nov 2021
Elección del tema de estudio, planteamiento del problema y justificación	X							
Búsqueda de bibliografía relacionada al tema Establecer objetivos de estudio	X							
Selección de muestra Operacionalización de variables		X	X					
Recolección de datos				X	X	X		
Análisis de datos							X	
Conclusiones								X

Resultados

Durante el periodo de estudio, comprendido entre mayo 2018 y mayo 2020 en el Hospital para el Niño de Toluca se registraron un total de 57 eventos de bacteriemias en pacientes oncológicos. Las características generales de la población en estudio son descritas en la Tabla 1. La edad predominante fue el grupo de preescolares (3-6 años), 58 % fueron hombres y el diagnóstico oncológico predominante fue leucemia linfoblástica aguda 68%, el 17% de los pacientes requirieron ingreso a UTIP, y 21% (12) no cumplieron con la definición de neutropenia. El 40% de los pacientes cumplió con criterios de alto riesgo, mientras que hasta 39% fueron catalogados como de bajo riesgo.

TABLA 1: Características generales de pacientes

Variable	N (%)
Sexo	
Hombre	33 (58)
Mujer	24 (42)
Grupo de edad	
Lactante	8 (14)
Preescolar	22 (39)
Escolar	19 (33)
Adolescente	8 (14)
Diagnóstico oncológico	
Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	39 (68)
Leucemia mieloblástica aguda (LMA)	4 (7)
Tumor de Wilms	4 (7)
Tumor de Burkit	3 (5)
Neuroblastoma	2 (3)
Síndrome infiltrativo	1 (2)
Meduloblastoma	1 (2)
Sarcoma sinovial	1 (2)
Osteosarcoma	1 (2)
Hepatoblastoma	1 (2)
Neutropenia	
Alto riesgo	23 (40)
Bajo riesgo	22 (39)
No cumple	12 (21)
Ingreso a UTIP	10 (17)

La hospitalización se extendió en algunos pacientes hasta 108 días, la media se mantuvo en 21 días, el tiempo entre quimioterapia y la presentación del cuadro clínico fue de 7 días, en aquellos pacientes que requirieron ingreso a UTIP la media de estancia en este servicio fue de 2 días. El tiempo de administración antibiótica

tuvo una media de administración de 7 días, llegando a extenderse hasta por 27 días, Tabla 2.

Tabla 2: Duración de estancia hospitalaria, en terapia intensiva y antibioticoterapia

CARACTERÍSTICAS	MEDIA (RANGO)
Días de hospitalización	21 (2-108)
Días de quimioterapia	7 (0-75)
Días estancia UTIP	2 (0-17)
Días terapia antibiótica inicial	7 (0-27)
Días de segundo antibiótico	5 (0-22)

La tabla 3 muestra las características clínicas, se observa que el 16% presentaron choque al ingreso y 14 (25%) requirieron uso de aminas e intubación orotraqueal.

Tabla 3: Características clínicas de los pacientes oncológicos con bacteriemias

CARACTERÍSTICAS	N	(%)
Choque al ingreso	9	(16)
Reanimación hídrica	3	(5)
Intubación orotraqueal	14	(25)
Uso de aminas	14	(25)
Antifúngico	17	(30)
Filgastrim	27	(47)
Catéter puerto	16	(28)

De los aislamientos microbiológicos obtenidos 39% (n=22) fueron obtenidos de hemocultivos centrales, y 61 % (n= 35) de hemocultivos periféricos, se identificaron 58% (n=33) como Gram negativos y 37% (n= 21) como Gram positivos; la distribución de los agentes se muestra en la tabla 4 y 5; se documentaron 5 principales microorganismos; *Klebsiella pneumoniae* 18%(n=10), *Serratia marcescens* 10% (n= 6) *Staphylococcus hominis* 10% (n= 6) *Escherichia coli* 9% (n= 5), y *Pseudomonas aureginosa* 9% (n= 5), en el caso particular de *Pseudomonas* se encontraron 3 casos más con una especie diferente; por lo que englobando el género *Pseudomonas* sería el segundo lugar en frecuencia.

Tabla 4: Microorganismos aislados en hemocultivos

MICROORGANISMO	N (%)	MICROORGANISMOS	N (%)
GRAM NEGATIVOS		COCOS	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (17)	<i>Staphylococcus hominis</i>	6 (11)
<i>Serratia marcescens</i>	6 (11)	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4 (7)
<i>Escherichia coli</i>	5 (9)	<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (9)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (3)
<i>Pseudomonas spp</i>	3 (5)	<i>Enterococcus faecium</i>	1 (2)
<i>Salmonella enteritidis</i>	2 (3)	<i>Streptococcus alfa hemolitico</i>	1 (2)
<i>Kluyvera intermedia</i>	2 (3)	<i>Korcuria rosea</i>	1 (2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (2)	BACILOS	
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (2)	<i>Listeria monocytogenes</i>	1 (2)
<i>Achromobacter denitrificans</i>	1 (2)	HONGOS	
		<i>Candida albicans</i>	3 (5)

La terapia empírica prescrita en orden de frecuencia fue meropenem en un 43% (n= 25), seguido de cefalosporina de tercera generación 25% (n=14), 25% (n=14) para cefalosporinas de 4ta generación y 7% (n=4) para otros antibióticos.

La expresión de BLEEs se presentó en el 27% (n= 9) de 33 aislamientos catalogados como gram negativos y la resistencia a oxacilina estuvo presente en 23% (n=5) de los 21 aislamientos reportados como gram positivos. La susceptibilidad antimicrobiana se muestra en el tabla 5. Las bacterias gram negativas presentan alrededor de 30% de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, 21% para cefalosporina de cuarta, y mantienen susceptibilidad del 97% para carbapenémicos y 94% para aminoglucósidos.

Tabla 5: Sensibilidad de acuerdo a Vitek Compact 2 ®

ANTIBIOTICO	RESISTENTE %	SENSIBLE %	INTERMEDIO %
GRAMNEGATIVO (N=33 aislamientos)			
Ampicilina (AMP)	56	36	9
Ceftazidima(CAZ)	27	73	0
Ceftriaxona(CRO)	33	64	3
Cefepime (FEP)	21	79	0
Meropenem (MEM)	3	97	0
Ertapenem (ETP)	3	97	0
Amikacina (AN)	6	94	0
Ciprofloxacino(CIP)	15	82	3
Trimetoprim/ sulfametoxazol (TMP-S)	21	79	0

ANTIBIOTICO	RESISTENTE %	SENSIBLE %	INTERMEDIO %
GRAM POSITIVOS (N= 21 aislamientos)			
Oxacilina (OX)	24	76	0
Gentamicina (GM)	24	76	0
Ciprofloxacino (CIP)	10	90	0
Linezolid (LNZ)	0	100	0
Vancomicina(VA)	0	100	0
Tigeciclina (TGC)	5	95	0

Para analizar la susceptibilidad por especie, se elaboró la tabla 6, *Klebsiella pneumoniae* fue la bacteria con mayor tasa de resistencia, observando 60% de resistencia a ceftazidima, 50% para ceftriaxona y cefepime y un 20 y 10 % para meropenem y ciprofloxacino respectivamente.

Tabla 6 Porcentaje de resistencia bacteriana en principales bacilos gram negativos aislados

Microorganismo	CAZ	CRO	FEP	MEM	CIP	AN
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	60%	50%	50%	20%	10%	10%
<i>Serratia marcescens</i>	33%	0%	0%	0%	0%	0%
<i>Escherichia coli</i>	40%	40%	40%	0%	40%	0%
<i>P. aureginosa</i>	40%	NR	0%	0%	0%	0%

*NR: No realizada

Cuando se analizó el desenlace clínico el 68% (n=39) se reportó con egreso a domicilio, mientras 9 % (n= 5) permanecieron hospitalizados una vez resuelto el cuadro de bacteriemia, las causas de permanencia no fueron objeto de estudio, el 23% (n=13) restante falleció durante el episodio.

La relación entre el esquema antibiótico y el desenlace clínico se muestra en la tabla 7, se observa que el número de pacientes fallecidos fue igual para los que recibieron carbapenemico o cefalosporina de 3ra generación.

Tabla 7: Relación de la terapia empírica con el desenlace clínico

DESENLACE	CRO N=	FEP N=	MEM N=	OTRO N=	Ninguno N=
Defunción	5	2	5	1	0
Egreso a domicilio	9	11	16	2	1
Permanece hospitalizado	0	1	4	0	0
TOTAL	14	14	25	3	1

De acuerdo a la clasificación de los 13 fallecidos, 5 presentaron fiebre y neutropenia de alto riesgo, 4 de bajo riesgo y 4 pacientes no cumplían con neutropenia al inicio del episodio. Cuando los pacientes requirieron uso de aminas o intubación orotraqueal el desenlace fatal fue más frecuente. La relación se observa en la tabla 8.

Tabla 8: Desenlace clínico en relación y la relación con intubación o uso de aminas

DESENLACE (Total)	INTUBACION		USO DE AMINAS	
	SI	NO	SI	NO
Defunción (13)	8 (61%)	5	8 (61%)	5
Egreso a domicilio (39)	2	3 7	2	37
Permanece hospitalizado (5)	4	1	4	1

Discusión

Las bacteriemias son causa importante de mortalidad y morbilidad en pacientes oncológicos, establecer la etiología y la susceptibilidad bacteriana, ha permitido crear programas para la elección del antibiótico óptimo, y de esta manera prevenir y controlar el desarrollo de resistencias bacterianas.¹⁴

Droz y colaboradores realizaron durante 2019 una revisión sistemática sobre los microorganismos causantes de bacteriemia en pacientes pediátricos, la positividad de hemocultivos fue reportada en 19%, teniendo 4836 cepas bacterianas, donde 64% correspondieron a gram negativos y 36% a gram positivos.¹⁴ Para los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) la positividad de los hemocultivos, fue de 13-60% y 21-36% en pacientes con leucemia y neutropenia febril, casi la mitad de estos episodios fueron por gram negativos, sabemos que el aumento de la resistencia en este grupo limita las opciones de tratamiento.¹⁶ Nuestro estudio también encontró a la leucemia linfoblástica aguda como la neoplasia más frecuente, y se identificaron gram negativos en el 58% de los aislamientos, el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la última quimioterapia fue de 7 días, el cual ha sido identificado como factor de riesgo para desarrollar infección bacteriana invasiva.

En Egipto durante 2016 Mallaway y colaboradores, reportaron que los episodios de bacteriemias fueron más prolongados y con tasas de mortalidad más altas cuando el agente aislado formaba parte del grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) comparado con aquellos episodios causados por *Staphylococcus coagulasa* negativos, en su estudio, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* tuvieron la tasa de mortalidad más alta siendo de 43 y 30% respectivamente.⁴ Por su parte, Brodo durante 2014 reportó en un centro de referencia para pacientes con cáncer en Barcelona, a *Pseudomonas aeruginosa* como el principal agente causal de bacteriemia; el uso previo de terapia antibiótica, la presencia de comorbilidades y el uso de catéteres urinarios fueron los factores de riesgo presentes en esta serie. Los autores destacaron, que los pacientes donde la bacteriemia fue causada por patógenos ESKAPE, recibieron terapia antibiótica empírica inadecuada con más frecuencia que aquellos con otras etiologías.²⁶ En nuestro estudio, los bacilos gram negativos que más frecuentemente se aislaron son *Enterobacterias* (donde *Klebsiella* ocupó el primer lugar, seguido de *E coli* y *Serratia*) y *Pseudomonas*, tres de estas pertenecientes al grupo ESKAPE.

El objetivo de la terapia antibiótica empírica, es prevenir la morbilidad y mortalidad debido a patógenos bacterianos hasta que los resultados de los hemocultivos estén disponibles para guiar opciones más precisas, la IDSA reportó que el aislamiento de gram negativos se asocia con mayor mortalidad, por lo que emitió la recomendación para que en el régimen empírico actual, sea considerada la

actividad bactericida, actividad anti pseudomonas y mínima toxicidad; siendo la monoterapia con cefepime, carbapenémicos o piperacilina- tazobactam tan eficaz como la terapia que incluye combinaciones. Por lo que la selección final del régimen, debe basarse en el riesgo del paciente, los signos y síntomas que presente y sobretodo las tendencias en epidemiología de los patógenos, con especial atención a los patrones de colonización y resistencia.¹⁶ de ahí la importancia de contar con bases de datos microbiológicas adecuadas y actualizadas. Tristán y colaboradores en 2019 analizaron el tratamiento con meropenem, luego de ser empleado durante 3 años en la población pediátrica con alguna neoplasia, en su estudio los gram negativos fueron sensibles a meropenem en 85%, sin embargo *Pseudomonas aeruginosa* presentó resistencia en 50%, de los aislamientos obtenidos de pacientes con cáncer, mientras que las cepas de población general solo presentaron 15% de resistencia, esta diferencia fue atribuida al uso de carbapenémicos como terapia empírica, lo que pudo causar la selección de cepas.²⁷ Actualmente en nuestra unidad la terapia empírica de los pacientes oncológicos, considera el esquema a base de cefepime/ amikacina para los pacientes en quienes se corrobore neutropenia y esta sea de bajo riesgo y meropenem para aquellos que entren en la categoría de alto riesgo, por lo que sugerimos en un futuro evaluar las características resistencias microbiológicas de los pacientes no oncológicos, este estudio permitiría observar el impacto del uso de estos antibióticos en nuestra institución, y posteriormente realizar guías para el tratamiento de bacteriemias en esta nuestra población con neoplasias.

Allaway y cols reportaron en su estudio realizado en el Cairo durante 2016, que la ceftriaxona es una terapia segura, pero recomienda la cobertura para *Pseudomonas spp* principalmente en aquellos pacientes con compromiso hemodinámico. El grupo de Santolaya en sus guías sobre fiebre y neutropenia, recomiendan para los lugares donde exista alta prevalencia de infecciones por bacilos gram negativos productores de BLEE, que el antibiótico empírico sea piperacilina/tazobactam y de segunda alternativa carbapenémicos.¹⁸ En nuestro hospital la recomendación para el tratamiento de cepas productoras de BLEE es carbapenémicos como se observa en nuestros resultados. Si bien contamos con otro estudio que evalúa a la población sin neoplasias, en donde se encontró que la producción de BLEE esta en el 21.5% de las cepas causantes de las infecciones por gram negativos, es necesario ampliar e incluir la investigación de más aislamientos que nos permitan emitir recomendaciones. En relación a cefepime reportamos una resistencia del 21% de los aislamientos de gram negativos, por lo que es imperativo continuar con la biterapia en donde consideramos amikacina como tratamiento sinérgico de elección.

Analizando la hipotensión que forma parte de los criterios de alto riesgo descritos por Santolaya,¹⁷ y que el 16% (9) de los pacientes que analizamos presentaron datos de choque al inicio del cuadro, el inicio de carbapenémicos para todos aquellos que muestran repercusión hemodinámica, es la mejor elección considerando su farmacocinética, grupo de antibióticos que logra niveles terapéuticos por arriba de la MIC en menos tiempo, luego de la instauración de la terapia en comparación a otros grupos de antimicrobianos.

En el mismo estudio, Santolaya recomienda que el uso de glucopéptido pueda diferirse hasta contar con la documentación microbiológica; por lo que recomienda la administración de vancomicina ante la sospecha de infección de catéter venoso central, infección de tejidos blandos o cuando la tasa de *S aureus* y coagulasa negativo resistente a meticilina sea mayor de 15%, y cuando se halla documentado *S. pneumoniae* resistente a cefalosporina de tercera generación en los últimos 3 meses.¹⁸ La suspensión de vancomicina puede realizarse a las 48 horas cuando no hay evidencia de infección por gram positivos meticilino resistente.¹⁶ Recordando que el 37% de los aislamientos en nuestro estudio fueron gram positivos, y los principales agentes fueron *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*, que en conjunto mostraron resistencia a oxacilina en 23 %, la prescripción de vancomicina en 33%(19) fue adecuada. Por lo que sugerimos iniciar terapia empírica con glucopéptido en todos los pacientes con compromiso hemodinámico o factores de riesgo ya comentados, y una vez que se cuente con el reporte microbiológico, si el aislamiento no demuestra infección por estos microorganismos deberá ser suspendida.

Los antibiogramas brindan a los prescriptores un recurso en la selección de un régimen antimicrobiano dirigido, es fundamental que sea un recurso práctico y accesible para la práctica clínica diaria. El fenotipo de sensibilidad está definido por el conjunto de datos obtenidos en el antibiograma, siempre para antibióticos de la misma familia o relacionados con mecanismos de resistencia compartidos. Nuestros resultados mostraron que la expresión de BLEEs ocurrió en el 27% de los aislamientos con gram negativos, corroborándose por la resistencia en 27% para Ceftriaxona y 33% a ceftriaxona, por lo que las cefalosporinas de tercera generación solo deberían ser utilizadas como terapia dirigida una vez que se cuente con el reporte de susceptibilidad.

En la revisión de 2019 realizada por Malau et al, se mostró que la mortalidad es más alta en infecciones por enterobacterias multidrogo resistente, particularmente en el caso de leucemia mieloide aguda y neutropenia no resuelta, debido al manejo empírico inadecuado y el retraso en la administración de antibióticos dirigidos. Nuestros resultados muestran que los enterobacteriales presentan resistencia mayor a 20% para las cefalosporinas, incluidas de tercera y cuarta generación. Al analizar *Klebsiella pneumoniae* siendo el agente etiológico que causó bacteriemias con mayor frecuencia, se mostró resistencia a cefalosporina de tercera y cuarta generación (BLEE) en 50% y 20% a meropenem; es necesario realizar más estudios, sin embargo proponemos la búsqueda intencionada de carbapenemasas en la población oncológica con bacteriemia, lo que permitiría implementar estrategias para la inclusión de nuevos fármacos, que tengan acciones contra betalactamasas de tipo serina, como es ceftazidima/ avibactam y ceftalozano/tazobactam, antimicrobianos que ya han sido aprobados en población pediátrica.

En 2021 Farias y colaboradores, evaluaron la utilidad de escalas como PRISM en la terapia pediátrica, enfocándose en pacientes con alguna neoplasia, donde observaron que esta escala sobreestima la mortalidad real, considerando que esta

población tiene alteraciones inmunológicas dadas tanto por su diagnóstico oncológicos, como por los efectos de la quimioterapia, sugieren continuar las investigaciones. En nuestra serie la defunción se presentó en 23% (n=13) de los pacientes, 61% de estos, requirieron de apoyo aminérgico o intubación orotraqueal a su ingreso. Nuestro análisis solo contempló 2 años de estudio, por lo que la asociación entre el microorganismo y su desenlace fue muy variable, a pesar de ello de los 13 pacientes que fallecieron durante el episodio de bacteriemia, el 31% (4) fueron causados por *Klebsiella pneumoniae* y 15%(2) por *Pseudomonas aeruginosa*, agentes en los que hemos explicado el patrón de susceptibilidad, donde la producción de enzimas de tipo BLEE han sido demostrada; considerando los resultados de nuestro estudio todo paciente oncológico con presencia de fiebre debe iniciar terapia empírica con antibiótico antipseudomonas e iniciar abordaje en conjunto con un especialista en Infectología, lo que impactaría en la elección del antibiótico empírico óptimo y ampliar espectro o suspender antibióticos al contar con la susceptibilidad.

Conclusiones

La población con diagnóstico neoplásico ha aumentado su sobrevida, esto secundario al uso de quimioterapia, las complicaciones derivadas de su administración son causa frecuente de consulta y hospitalización, siendo las infecciones una de las de mayor impacto. Las bacteriemias derivan de los factores de riesgo que el paciente con enfermedades oncológicas presenta, su exposición a los cuidados de la salud, la colocación de dispositivos y los antecedentes de infecciones previas. Caracterizar los microorganismos en cada centro es requisito, ya que permite establecer la terapia empírica con adecuada cobertura e implementar estrategias de control de infecciones.

Reportamos como los principales agentes aislados a *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas spp.* debiendo iniciar terapia empírica con cefepime para lograr una cobertura adecuada; ante la presencia de expresión de enzimas BLEE en 27% de los eventos causados por este grupo de bacterias, la biterapia con aminoglucósidos está indicada. Cuando los pacientes muestran alteración hemodinámica, el tiempo durante el cual la concentración plasmática supera la MIC para el germen responsable sustenta el uso de carbapenémicos.

Con nuestros hallazgos demostramos que el 37% de las bacteriemias son causadas por gram positivos, con expresión de 23% de resistencia a oxacilina, por lo que administrar glucopéptido en aquellos que requieran apoyo aminérgico o muestren factores que oriente la infección por este tipo de microorganismos, debe ser considerada, así como la suspensión al contar con hemocultivos negativos.

La amenaza que presentan hoy las bacterias multidrogo resistente obliga a implementar la estrategia de Stewardship, observando que nuestra epidemiología requiere uso de antibióticos de amplio espectro, es fundamental la participación del equipo de Infectología, quienes dirigirán la terapia en base a la susceptibilidad de cada hemocultivo. Ampliar el estudio en esta población y demostrar los efectos en el resto de los pacientes permitirá evitar selección antimicrobiana, lo que impactará en el número de eventos de infecciones asociadas a cuidados de la salud, y de manera directa en la disminución de mortalidad en los pacientes pediátricos con diagnóstico neoplásico.

Referencias

1. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia. Cáncer Infantil en México [Internet]. Gob.mx. [citado el 23 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/censia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956?state=published>.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). "Censo de Población y Vivienda 2020. Org.mx.N.p.n.d. Web.20 Oct.2021.
3. Aragon Nogales R. Inicio temprano de antibióticos en pacientes con neutropenia y fiebre y su asociación con el desenlace clínico. 2021.
4. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: a cohort study. *Am J Infect Control*. 2014;42(1):74–6.
5. El-Mahallawy HA, Hassan SS, El-Wakil M, Moneer MM. Bacteremia due to ESKAPE pathogens: An emerging problem in cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2016;28(3):157–62.
6. Fever and neutropenia [Internet]. Stjude.org. [citado el 23 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.stjude.org/treatment/patient-resources/caregiver-resources/patient-family-education-sheets/prevent-control-infection/fever-and-neutropenia.html>
7. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111–8.
8. Morgan JE. Fifteen minute consultation: Fever in children being treated for cancer. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2019;104(3):124–8.
9. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1):162.
10. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3799–803.
11. Allaway Z, Phillips RS, Thursky KA, Haeusler GM. Nonneutropenic fever in children with cancer: A scoping review of management and outcome. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27634.
12. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Cochrane Review: Antipseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Evid Based Child Health*. 2011;6(6):2026–185.
13. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(6):981–93.
14. Droz N, Hsia Y, Ellis S, Dramowski A, Sharland M, Basmaci R. Bacterial pathogens and resistance causing community acquired paediatric bloodstream infections in low and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8(1):207.
15. Wattal C, Goel N. Pediatric blood cultures and antibiotic resistance: An overview. *Indian J Pediatr*. 2020;87(2):125–31.

16. Vinker-Shuster M, Stepensky P, Temper V, Shayovitz V, Masarwa R, Averbuch D. Gram-negative bacteremia in children with hematologic malignancies and following hematopoietic stem cell transplantation: Epidemiology, resistance, and outcome: Epidemiology, resistance, and outcome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(8):e493–8.
17. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
18. Paganini H, Santolaya de P ME, Álvarez M, Araña Rosaínz M de J, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chilena Infectol*. 2011;28:10–38.
19. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, 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*. 2017;35(18):2082–94.
20. Bate J, Gibson F, Johnson E, Selwood K, Skinner R, Chisholm J, et al. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients (NICE Clinical Guideline CG151). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2013;98(2):73–5.
21. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(1):62–71.
22. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD, Milstone AM, Hsu AJ, Cosgrove SE. Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients: Combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr*. 2013;167(10):903–10.
23. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American society of clinical oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443–53.
24. Farias, Emmerson Carlos Franco et al. “Performance of PRIMIS III and PIM 2 scores in a cancer pediatric intensive care unit”. *Revista brasileira de terapia intensiva* 33.1(2021): 119-124.
25. Fajer PG. Method for the determination of myosin head orientation from EPR spectra. *Biophys J*. 1994;66(6):2039–50.
26. Bodro Marta Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteriemia caused by drug resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 22.3(2014), 603-610
27. Knight, Tristan et al. Antibiotic Susceptibility of Bloodstream Isolates in a Pediatric Oncology Population: The Case for Ongoing Unit- specific Surveillance. *Journal of pediatric hematology/ oncology* 41.5 (2019) e271-e276

28. Kara, Soner Sertan et al. "Risk Factors for Bacteremia in Children with Febrile Neutropenia." *Turkish journal of medical sciences* 49.4 (2019): 1198–1205. Print.
29. "Colaborativa MAS." *Stjude.org*. N.p., n.d. Web. 17 Oct. 2021.
30. Lalaoui, Rym et al. "Infections Due to Carbapenem-Resistant Bacteria in Patients with Hematologic Malignancies." *Frontiers in microbiology* 11 (2020): 1422. Print.