



CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Secretaría de Salud de la Ciudad de México
Dirección de Educación e Investigación
Subdirección de Posgrado e Investigación

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRIA

**“SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA EN INFECCIONES BACTERIANAS
SANGUINEAS EN PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA
MIELOSUPRESORA EN EL HOSPITAL PEDIATRICO MOCTEZUMA”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

**PRESENTADO POR DRA. LOURDES MARIA JOSE MENDEZ
SALAZAR**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA**

**DIRECTOR(ES) DE TESIS DR JOSE MARCOS FELIX
CASTRO**

-2017-

CD.MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

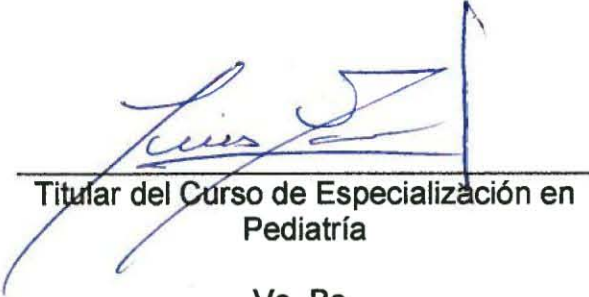
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

“Sensibilidad antibiótica en infecciones bacterianas sanguíneas en pacientes con quimioterapia mielosupresora en el Hospital Pediátrico Moctezuma”

Autor: Dra. Lourdes María José Méndez Salazar

Vo. Bo.

Dr. Luis Ramiro García López


Titular del Curso de Especialización en
Pediatria

Vo. Bo.

Dr. Federico Lazcano Ramírez


Director de Educación e Investigación.



**DIRECCION DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

"Sensibilidad antibiótica en infecciones bacterianas sanguíneas en pacientes con quimioterapia mielosupresora en el Hospital Pediátrico Moctezuma"

Autor: Dra. Lourdes María José Méndez Salazar



Dr. José Marcos Félix Castro
Médico Adscrito al Servicio de Oncología
Pediátrica Hospital Pediátrico Moctezuma

Director de Tesis
Vo. Bo.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres...mis incondicionales.... por enseñarme a luchar por mis sueños y apoyarme a seguir adelante por más adverso que sea el camino.

A mi familia, que son mi Abue y mi tía Carmen, por motivarme día a día a superar cada ardua jornada.

A mi ∞Diego Rivera∞, por cambiar mi realidad, marcando un antes y un después en mi vida desde el primer día que inició el camino de la Pediatría, amándome de igual manera en mis días de sol así como en los más oscuros. ∞

A todos los profesores, jefes de servicio, médicos adscritos que aparecieron en esta trayectoria contribuyendo con sus grandes conocimientos desde el primer día en que la Medicina se volvió mi vida y ahora continúa con la Pediatría.

A los médicos adscritos, personal de enfermería y administrativo del servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, en especial al Dr. José Refugio Torres y a la Srita. "Norita", quienes apoyaron a este proyecto con la esperanza de representar un cambio y progreso en la terapéutica hacia nuestros niños quienes día a día nos enamoran con risas y abrazos.

Al protagonista de este proyecto, Dr. José Marcos Félix, por ser mi gurú, el "Patch Adams", la persona más optimista que hasta ahora he conocido, quien me motivó a llevar este proyecto hasta el final a pesar de lo que los demás pudieran pensar. Gracias por contagiarme esas ganas de luchar por más adverso que parezca el camino de la Oncología Pediátrica.

...Y a todos esos niños que han estado en ms manos, aportándome no solo conocimientos sino aprendizaje y crecimiento como persona. Pequeños héroes y grandes guerreros que me contagian sus ganas de vivir...que sin ellos sería nada.

"Si un médico pediatra logra que un niño enfermo deje de sufrir es un héroe, pero si además logra hacerlo sonreír, será un artista".- Anónimo

INDICE

I.	RESUMEN	1
II.	MARCO TEORICO	2
	a. Antecedentes	2
	b. Definiciones	5
	c. Planteamiento	16
III.	OBJETIVOS	35
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	36
	a. Diseño del estudio	36
b.	Método estadístico	38
	c. Criterios	40
d.	Variables	41
V.	RESULTADOS	47
VI.	DISCUSIÓN	61
VII.	CONCLUSIONES	67
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
IX.	ANEXOS	72

RESUMEN

El niño oncológico con quimioterapia se encuentra en un estado de inmunosupresión que le predispone a adquirir infecciones graves. El cambio en el espectro de los organismos infectantes se ha acompañado de un cambio en su sensibilidad antibiótica. Se realizó un estudio descriptivo observacional durante el año 2015 con 36 pacientes del servicio de Oncología Pediátrica en el Hospital Pediátrico Moctezuma, con el objetivo de determinar la microbiota intrahospitalaria y de manera comparativa verificar que los datos microbiológicos y farmacológicos de sensibilidad sean concordantes con lo descrito a nivel nacional e internacional. Especies de gram positivos resultaron con máxima sensibilidad a antibioterapia de amplio espectro. Los gram negativo (*Acinetobacter*, *Enterobacterias*, *Stenotrophomonas*) resultaron predominar en un 70% con sensibilidad intermedia a cefalosporinas y quinolonas; su resistencia a carbapenémicos comienza a elevarse hasta un 35%. Se logró detectar que la fase de consolidación predispone a mayor número de eventos infecciosos independientemente del tipo de quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia, Infecciones, Resistencia, Niño.

MARCO TEÓRICO

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la definición de cáncer se determina como: “proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células”. Puede aparecer prácticamente en cualquier lugar del cuerpo. El tumor suele invadir el tejido circundante y puede provocar metástasis en puntos distantes del organismo, siendo un porcentaje importante de cánceres los que pueden curarse mediante cirugía, radioterapia o quimioterapia, especialmente si se detectan en una fase temprana. ¹

Se estima que en el mundo existen 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% son niños. ² La tercera parte de los casos con cáncer detectados en Europa, Asia y América, corresponden a leucemia linfoblástica aguda, seguidos por los tumores del Sistema Nervioso Central y Linfomas. Otros tipos de tumores por orden de frecuencia descendentes son: tumores embrionarios (neuroblastomas, tumor de Wilms, retinoblastoma y hepatoblastoma), tumores óseos malignos (osteosarcomas y tumores de Ewing), sarcomas de tejidos blandos (rabdomiosarcomas y otros). ⁴

En México se estima que existen anualmente entre 5000 y 6000 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años. Entre los que destacan principalmente las leucemias (52%), linfomas (10%) y los tumores de sistema nervioso central el 10%. ³ El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en mexicanos entre 5 y 14

años de edad conforme cifras preliminares en 2013 reportadas por el Sistema Estadístico Epidemiológico de las Defunciones ³, y la segunda causa a nivel mundial, por debajo de los accidentes de tránsito.² Cada año, más de 160,000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad mueren. ² La sobrevida estimada en México es del 56% de diagnóstico. ³

Las tasas globales de curación en los países desarrollados han aumentado desde el 20-30% hasta 70% en pleno siglo XXI. Este aumento de la supervivencia se debe a los avances en el campo del diagnóstico y tratamiento, con la introducción de nuevos agentes quimioterápicos y nuevos esquemas terapéuticos, mejores resultados de radioterapia y cirugía, y un mejor control de las complicaciones asociado a un mejor tratamiento de soporte (nutricional, antiemético, transfusional, factores de crecimiento hematopoyético, tratamiento del dolor, profilaxis de las infecciones, accesos vasculares, etc.). Todo ello desde la atención integral en unidades de referencia y en el marco de protocolos internacionales.⁴

Para recibir los beneficios de los avances en los nuevos tratamientos, el paciente pediátrico con cáncer debe ser referido a centros oncológicos especializados. En dichas instituciones, se ofrece un apoyo integral para los niños y sus familias con un abordaje diagnóstico-terapéutico multidisciplinario. El tratamiento del cáncer en la

población infantil depende de diversos factores incluyendo el tipo y estadio de cáncer, efectos secundarios y el estado de salud del paciente. ⁴

El tratamiento del cáncer infantil tiene como objetivo principal desarrollar estrategias que minimicen la toxicidad terapéutica, reduciendo la morbimortalidad. En las últimas décadas se ha producido una evolución de los sistemas de estadificación tumoral incorporando no sólo características clínicas y/o quirúrgicas, sino también biológicas, en la toma de decisiones terapéuticas. En la mayoría de los tumores sólidos infantiles, el tratamiento multimodal del cáncer asocia cirugía y radioterapia para conseguir el control local del tumor y la quimioterapia para erradicar la enfermedad sistémica. ⁵

1. *Tratamiento quirúrgico*

La cirugía es esencial en el tratamiento multidisciplinario del cáncer en pediatría. La biopsia y el grado de resección van a condicionar la actitud terapéutica posterior. Actualmente el tratamiento quirúrgico funciona de dos maneras: realizar una biopsia y resección del tumor. La biopsia permite obtener material para realizar un diagnóstico histopatológico, estudios genéticos/bioquímicos o inmunológicos con los que se ha podido conocer mejor la biología de los tumores infantiles y aplicarlos a la búsqueda de tratamientos más específicos y eficaces. ⁵

La segunda aplicación de la cirugía en el diagnóstico consiste en realizar el estadiaje del tumor. La extensión de la enfermedad residual tras la sección y la afectaron de

los ganglios son factores pronósticos. La cirugía también tiene un papel importante en la terapia de soporte. La colocación de accesos vasculares venosos ha facilitado de forma significativa el tratamiento de los niños con cáncer.

La mayoría de estos pacientes reciben tratamientos de quimioterapia prolongados y a través de estos accesos vasculares se extraen muestras de sangre para análisis hemoderivados, fluidos y antibióticos. 5

2. Radioterapia

Se considera una alternativa terapéutica de gran eficacia en todos los grupos de edad. Sin embargo su aplicación requiere especial atención debido a sus potenciales efectos sobre los tejidos en fase de crecimiento y desarrollo y el riesgo de segundos tumores a largo plazo. Las bases biológicas de la radioterapia se fundamentan en las diferentes respuestas del tejido sano y tumoral a las radiaciones ionizantes en función de la dosis y los tiempos de administración. Las dosis de radiación empleadas y la forma de administración dependen de la edad del paciente, localización, tipo y radiosensibilidad del tumor. 5

3. Quimioterapia

La introducción de la quimioterapia ha mejorado el pronóstico de los pacientes pediátricos de forma significativa. Los protocolos de quimioterapia incluyen la asociación de quimioterápicos con diferentes mecanismos de acción para obtener mejor respuesta tumoral. 5 Es de gran importancia comprender las fases del ciclo celular ya que muchos medicamentos quimioterapéuticos sólo ejercen acción en

células que están en reproducción activa. Algunos atacan específicamente aquellas en una fase particular de su ciclo. Los fármacos utilizados en quimioterapia no pueden detectar la diferencia entre células en reproducción de los tejidos normales y las células cancerígenas. Cada vez que se administra la quimioterapia, se trata de encontrar un equilibrio entre la destrucción de las células malignas y la preservación de las células normales. 7

- **Fase G0 (etapa de reposo):** la célula aún no comienza a dividirse. Las células pasan una gran parte de su vida en esta fase. Dependiendo del tipo de célula, la etapa G0 puede durar desde unas pocas horas hasta unos pocos años. Cuando la célula recibe una señal de reproducirse, pasa a la fase G1.
- **Fase G1:** la célula comienza a sintetizar más proteínas y a crecer, para que las células nuevas tengan el tamaño normal. Esta fase dura aproximadamente de 18 a 30 horas.
- **Fase S:** los cromosomas que contienen el código genético (ADN) se replican para que ambas células nuevas tengan hebras iguales de ADN. Esta fase dura aproximadamente de 18 a 20 horas.
- **Fase G2:** la célula revisa el ADN y comienza a prepararse para dividirse en dos células. Esta fase dura aproximadamente de dos a 10 horas.

- **Fase M (mitosis):** la célula en realidad se divide en dos nuevas células. Esta fase solo dura de 30 a 60 minutos

Los medicamentos quimioterapéuticos se pueden dividir en varios grupos basándose en factores tales como su mecanismo de acción, estructura química, y su relación con otros medicamentos. Conociendo el mecanismo de acción, se pueden predecir sus efectos secundarios. Entre los principios básicos del uso de la quimioterapia se incluyen la quimioterapia combinada, la administración de quimioterapia antes del desarrollo de metástasis clínicamente evidentes y el uso de los fármacos a la máxima dosis tolerada. ⁷

Aun así, la toxicidad asociada a estos fármacos es considerable, por lo que las terapias de soporte como factores de crecimiento, transfusiones de hemoderivados o el tratamiento antibiótico de las distintas infecciones secundarias constituyen una piedra angular en el manejo de estos pacientes. ⁸

Se clasifican los tipos de quimioterapia de la siguiente manera:

- **Quimioterapia adyuvante:** Es la que se administra generalmente después de un tratamiento principal como es la cirugía, para disminuir la incidencia de diseminación a distancia del cáncer. La identificación de qué pacientes son

candidatos a tratamiento adyuvante se basa en los datos disponibles sobre su riesgo de recurrencia tras un tratamiento local solo. 8

- **Quimioterapia neoadyuvante:** Es la que se inicia antes de cualquier tratamiento quirúrgico o de radioterapia con la finalidad de evaluar la efectividad in vivo del tratamiento. La quimioterapia neoadyuvante disminuye el estadio tumoral pudiendo mejorar los resultados de la cirugía y de la radioterapia y en algunas ocasiones la respuesta obtenida al llegar a la cirugía, es factor pronóstico. 8
- **Quimioterapia de inducción:** Quimioterapia administrada para inducir una remisión. Este término se usa con frecuencia en los tratamientos de leucemias agudas. El régimen de inducción con tres fármacos además de terapia intratecal, ha dado resultados en las tasas de remisión completa de más del 95%. En pacientes considerados de alto riesgo, un régimen de inducción más intenso (con 4 ó 5 agentes) da un mejor resultado de supervivencia libre de eventos; y los pacientes de "alto riesgo" generalmente reciben terapia de inducción que incluye una antraciclina.6 En general, los pacientes lograrán una remisión completa en las primeras 4 semanas. Los pacientes que requieren más de 4 semanas para lograr una remisión tienen un pronóstico precario. El resultado también es menos favorable para los pacientes que muestran más del 25% de blastos en la médula ósea o blastos

persistentes en la sangre periférica después de 1 semana de terapia de inducción intensiva. 8

- **Quimioterapia de consolidación:** administrada una vez que se logra la remisión. El objetivo de esta terapia es mantener la remisión. La quimioterapia de consolidación también puede llamarse terapia de intensificación. La intensidad de la quimioterapia postinducción inmediata varía de manera considerable, pero todos los pacientes reciben cierta forma de "intensificación" después de lograda la remisión y antes de comenzar la terapia de mantenimiento continua.
- **Quimioterapia de mantenimiento:** Quimioterapia administrada en dosis menores para ayudar a prolongar una remisión. La quimioterapia de mantenimiento se usa únicamente para determinados tipos de cáncer, comúnmente leucemias linfocíticas agudas y leucemias promielocíticas agudas.8 La quimioterapia de mantenimiento generalmente continúa hasta los 2 o 3 años de remisión completa continua. El extender la duración de la terapia de mantenimiento a 5 años, no mejora los resultados.

Dentro de los diversos grupos de fármacos más utilizados clasificándose de acuerdo al mecanismo de acción, se encuentran los siguientes:9

TIPO	MECANISMO DE ACCION	EJEMPLOS
Agentes alquilantes	Daño directo al ADN Acción en todas las fases del ciclo celular	Ciclofosfamida Ifosfamida Clorambucil Melfalán Cisplatino Carboplatino

Antimetabolitos	Interferencia en el crecimiento de ADN y ARN Daño en la fase S	5-fluorouracilo 6-mercaptopurina Citarabina Metotrexato Gemcitabina
Antibióticos antitumorales	Inhibición en replicación del ADN	Daunorrubicina Doxorrubicina Idarubicina Bleomicina Mitoxantrona **
Inhibidores de la topoisomerasa	Interferencia con topoisomerasas que separan hebras de ADN para que se puedan copiar en la fase S	Topoisomerasa I: Topotecán Irinotecán Topoisomerasa II: Etopósido Mitoxantrona**
Inhibidores de la mitosis	Alcaloides de origen vegetal Bloqueo de la mitosis en la fase M del ciclo celular pero pueden dañar en cualquier fase	Paclitaxel/Docetaxel Vinblastina, Vincristina Estramustina

Corticoesteroides		Prednisona Metilprednisona Dexametasona
Agentes de diferenciación	de Maduración de células cancerígenas a células normales	Tretinoína Bexaroteno

Para decidir qué fármacos utilizar en la quimioterapia siempre debe tomarse la elección con enfoque específico para cada paciente. Los factores que hay que considerar al seleccionar el tratamiento incluyen:

- Tipo de cáncer
- Etapa del cáncer
- Edad del paciente
- Condiciones de salud del paciente
- Enfermedades concomitantes
- Tipos de tratamiento establecidos previamente

La mayoría de los medicamentos quimioterapéuticos son fuertes y tienen un intervalo bastante estrecho de dosis seguras y eficaces. Si se toma una dosis demasiado pequeña de un medicamento no se tratará bien el cáncer, y si se toma demasiado se pueden sufrir efectos secundarios potencialmente fatal. 9 En dgran número de casos, los programas y las dosis de medicamentos más eficaces para tratar cánceres específicos se han encontrado mediante investigaciones en estudios clínicos. Cuando sea posible, es importante recibir el curso completo de quimioterapia, la dosis completa y mantener los ciclos dentro del protocolo. En ocasiones, es necesario administrar altas dosis de quimioterapia en un área específica del cuerpo, como sucede con la quimioterapia intratecal. El objetivo de este método es hacer llegar más medicamento al cáncer, mientras se trata de limitar los efectos secundarios en todo el cuerpo. A menudo, los efectos secundarios aún se presentarán ya que los medicamentos pueden ser absorbidos parcialmente en el torrente sanguíneo. 9

COMPLICACIONES ASOCIADAS A QUIMIOTERAPIA

Actualmente debido al diagnóstico precoz, a los tratamientos quirúrgicos más especializados y a los tratamientos de quimioradioterapia sobreviven más pacientes oncológicos durante más tiempo. La acción de los tratamientos de radioquimioterapia sin embargo conlleva una serie de efectos secundarios porque estos tratamientos no sólo van a ejercer su efecto sobre las células tumorales sino también sobre tejidos sanos. La relación entre estas dos acciones (índice

terapéutico) determina la toxicidad del fármaco a sus dosis eficaces antitumorales, que hay que asumir al administrarlo. La toxicidad de los fármacos antineoplásicos es predecible en función de factores dependientes de los fármacos y del paciente. Dentro de los primeros hay que considerar el esquema de quimioterapia administrado, la dosis del fármaco empleada, la vía de administración, la vía de eliminación y el sinergismo de los fármacos. 8

→Toxicidad hematológica

La toxicidad hematológica secundaria a a gran mayoría de los agentes quimioterápicos afectan negativamente al sistema hemayopoyético, bien directamente a la médula ósea, o indirectamente al influir en el microambiente de la medula ósea e interactuar con las células/ factores que regulan la hematopoyesis. Los fármacos citostáticos pueden aumentar el riesgo de infecciones graves, de fenómenos tromboembólicos o hemorrágicos, o de anemia, dependiendo si afectan a la serie granulomonocítica, la serie megacariocítica, o a la serie roja. También pueden producir neoplasias secundarias en la médula ósea a largo plazo. 8

1. Mielosupresión:

Los efectos sobre la médula ósea dependerán del momento del ciclo celular sobre el que actúe el fármaco, si conocemos su mecanismo de acción podremos predecir el momento y la duración de la neutropenia. Normalmente se inicia a los 7-9 días de la administración del medicamento, adquiriendo su máxima expresión (nadir), durante los 10-15 días y revierte a los 18-21 días.

Las infecciones son la mayor causa de morbi-mortalidad en pacientes con cáncer, puesto que los neutrófilos son los encargados de la defensa frente a infecciones bacterianas y fúngicas. El riesgo de infección depende de la intensidad y duración de la inmunosupresión, especialmente cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 500 mm³ y se mantiene más de 5 días. Se ha demostrado que el 100% de pacientes con neutropenia severa (<100 G/mL) desarrollan una infección documentada. A pesar del riesgo de neutropenia, un estudio reciente ha identificado que la intensidad del nadir leucocitario es un marcador biológico de la eficacia del tratamiento de quimioterapia.⁸

2. Alteraciones de la serie roja:

La anemia que aparece en este tipo de pacientes refleja a menudo la gravedad de la enfermedad, y en los estadios en los que no hay diseminación, la incidencia de la anemia depende tanto del lugar del primario como de la carga tumoral. Aunque muchos tratamientos pueden ser responsables de la anemia, numerosos pacientes la presentan mucho antes de la administración del tratamiento citostático, por la

hemólisis, el sangrado, la malnutrición con deficiencias nutricionales. Los fármacos más anemizantes son el Cisplatino y la Mitomicina C. Algunos agentes (antimetabolitos, algunos alquilantes y la hidroxiurea) pueden producir cambios megaloblásticos y macrocitos. 8

3. Trombocitopenia:

La trombopenia en un paciente con cáncer es típicamente secundaria al tratamiento administrado de quimioterapia o radioterapia, pero, también puede ser debida a la coagulación intravascular diseminada asociada a algunas neoplasias, a la infiltración de la médula ósea, ser autoinmune (apareciendo sobre todo en la LLC y en los Linfomas) o puede aparecer por distintos medicamentos utilizados en el tratamiento de complicaciones. 8 El riesgo de hemorragia se correlaciona de forma lineal con el grado de trombocitopenia hasta las 10-20.000 plaquetas/mm³.

Las transfusiones de plaquetas se realizan cuando su concentración en sangre es inferior a las 10.000-20.000 plaquetas, siempre que el paciente no presente fiebre o signos de sangrado, en ese caso se administrará por debajo de 60.000 plaquetas/mm³. Complicaciones clínicamente relevantes asociadas a la trombopenia son inusuales con las dosis convencionales.

4. Alteraciones de la coagulación:

Los fármacos citostáticos pueden también alterar el sistema de coagulación e incrementar el riesgo de complicaciones hemorrágicas o tromboembólicas.

→Infecciones

El número de pacientes con cáncer que padecen neutropenia inducida por quimioterapia crece continuamente a medida que aumentan nuevas indicaciones para el tratamiento sistémico. La alta incidencia de efectos colaterales es consecuencia del estrecho índice terapéutico de la mayor parte de los agentes quimioterapéuticos. El efecto antitumoral para destruir células en división daña las poblaciones celulares normales en la piel, las superficies mucosas, las gónadas y la médula ósea, resultando clínicamente en alopecia, mucositis, náusea, diarrea, infertilidad y mielosupresión, entre otros. Esta última es la complicación más grave del tratamiento antitumoral.⁸

Cuando este estado de inmunocompromiso se complica con una infección puede estar en riesgo la vida del paciente y requiere atención médica inmediata.⁵ El tratamiento intensivo del cáncer infantil ha llevado a mejorías en el pronóstico y sobrevida de los pacientes, asimismo en las complicaciones a corto plazo y efectos secundarios. Uno de los principales retos de incrementar la intensidad del tratamiento quimioterápico es el riesgo de las infecciones sanguíneas.⁶

Las infecciones continúan siendo la principal preocupación en el manejo de los niños con enfermedades oncológicas. Estos pacientes tienen mayor riesgo de infección al estar expuestos a múltiples variables como enfermedad de base, tipo de terapéutica (quimioterapia, radioterapia), estado nutricional, procedimientos invasivos,

internamientos frecuentes y prolongados, posibilidad de colonización con gérmenes que oscilan entre aquellos adquiridos en la comunidad hasta aquellos intrahospitalarios multidrogoresistentes así como microorganismos oportunistas. En países en vías de desarrollo, el tratamiento del cáncer infantil se establece en condiciones subóptimas y los niveles de sobrevida son bajos respecto a países desarrollados. Posterior al inicio de tratamiento antineoplásico es importante prevenir y manejar complicaciones infecciones considerándolo como el principal factor para mejorar la sobrevida de los pacientes.⁶

El grado de inmunocompromiso es variable y depende de la enfermedad y del tratamiento. Aun dentro de un mismo esquema terapéutico los efectos de inmunosupresión son variables, dependiendo de la infiltración de la médula ósea, dosis de quimioterapia y/o ambos, de las dosis y localización de la radioterapia, de la etapa del tratamiento y de la presencia de catéteres de larga permanencia. A todo esto, se agrega la susceptibilidad particular de cada paciente a los tratamientos administrados. ⁹Otro factor agregado es el alto riesgo a presentar una disrupción en la barrera mucocutánea a nivel de tracto respiratorio, digestivo y urinario lo que favorece la colonización y posterior penetración de microorganismos que pueden diseminar principalmente vía hematógena provocando infecciones graves.⁹

Dentro de las interurrencias infecciosas, la presencia de neutropenia febril es la causa más común para la adquisición de infecciones y constituye una emergencia

infectológica. Los factores asociados con el riesgo de infección son: duración y severidad de la neutropenia, tipo e intensidad del régimen de quimioterapia, alteración en la inmunidad celular o humoral, la ruptura de barreras mucosas o de la piel, presencia de catéteres y la corticoterapia, considerando que la severidad de la neutropenia condiciona una disminución de la respuesta inflamatoria, por ello los síntomas y signos de infección son habitualmente mínimos y la fiebre es, a menudo, el primer y único signo de infección. 9

Para que la cobertura antibiótica empírica sea lo más adecuada posible es fundamental conocer la epidemiología y sensibilidad de los gérmenes infectantes en cada unidad hospitalaria, siendo en este caso el Hospital Pediátrico Moctezuma, pues los microorganismos aislados corresponde en la mitad de los casos a gérmenes adquiridos durante su estancia intrahospitalaria. Desde que se evidenció que la instauración precoz del tratamiento antibiótico disminuía la mortalidad, ésta se ha considerado una medida de actuación indiscutible, pero la tendencia actual es establecer grupos de alto y bajo riesgo de infección, mediante la valoración de factores predictores, con la finalidad de que las pautas antibióticas y la duración del tratamiento no sea tan indiscriminado.

El manejo de la neutropenia febril se establece de acuerdo a las características del paciente, la disponibilidad del medicamento y la epidemiología local. La tendencia actual para la antibioterapia empírica va de acuerdo a esquemas de factores de riesgo establecidos (incluyendo edad, tipo de cáncer, estatus de la enfermedad), el tipo y fase de quimioterapia y los parámetros clínicos y de laboratorio de cada

episodio (grado de fiebre, hipotensión, mucositis, celularidad sanguínea y niveles de proteína C reactiva).⁶

Al ser pacientes inmunocomprometidos los pacientes tienen alterados uno o más mecanismos de defensa natural. El grado de inmunocompromiso varía de acuerdo a la enfermedad de base, la estrategia de tratamiento elegido, la edad y la respuesta terapéutica. Se considera una relación inversa entre número de infecciones y el recuento de neutrófilos.

→Factores predisponentes a infección

El paciente oncológico en tratamiento quimioterápico se encuentra en un estado de inmunosupresión que le predispone a adquirir infecciones graves. La alteración cuantitativa y funcional de granulocitos y del sistema monocito-macrófago, la rotura anatómica de la piel y mucosas, el cambio de la flora intestinal y la alteración de la respuesta humoral y celular son entre otros, los principales factores predisponentes.

1. ALTERACION CUANTITATIVA Y FUNCIONAL DE LA SERIE

GRANULOCITICA Y DEL SISTEMA MONOCITO-MACRÓFAGO

La neutropenia es uno de los factores más importante que influye en adquirir infecciones así como en su evolución posterior. En relación con la severidad: los pacientes con recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ tienen mayor riesgo de padecer infección grave, siendo un subgrupo especial con riesgo aún más elevado los que presentaban neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$. En relación con la evolución: si el recuento de neutrófilos durante la infección desciende, aumenta la probabilidad de cursar con una infección grave; y de acuerdo a la duración, si la neutropenia persiste 2 semanas, el riesgo de infección incrementa al 50% de probabilidad, 80% si persiste 3 semanas y del 100% de probabilidad con más de 5 semanas de neutropenia. ¹⁰ Además de neutropenia por la enfermedad, la quimioterapia es un factor que acentúa dicha citopenia provocando disfunción de la serie granulocítica y del sistema mononuclear macrofagocítico, todo ello se traduce en riesgo elevado de infecciones

bacterianas.

2. ALTERACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE

Las células efectoras de la respuesta inmunes se verán afectadas tanto por quimioterapia como por la misma enfermedad de base, condicionando déficit de inmunidad humoral y/o celular. El déficit de inmunidad humoral aumenta el riesgo de infección por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*).

3. ROTURA ANATÓMICA DE PIEL Y MUCOSAS Y CAMBIOS DE LA FLORA INTESTINAL

La integridad de piel y mucosas constituye la primera barra de defensa contra infección tanto exógena como endógena. La mucosa del tracto gastrointestinal está dañada en la mayoría de los casos por efecto de la quimioterapia, constituyendo así una de las principales puertas de entrada para la infección.¹⁰ Más del 80% de las infecciones documentadas son causadas por gérmenes que forma parte de la microflora endógena y en un 50% son gérmenes intrahospitalarios. Estos gérmenes cambian durante su internamiento y se modifica aún más al administrar antibioterapia de amplio espectro. Por este motivo, es de gran interés establecer una política antibiótica adecuada, conociendo las bacterias más frecuentes que causan infección en los pacientes de cada unidad, en este caso en el Hospital Pediátrico Moctezuma. Las agresiones a la integridad cutánea con catéteres intravenosos tunelizados en el tejido subcutáneo, las frecuentes punciones venosas, terapias intratecales, biopsias intravenosas y los accesos vasculares son también en parte, responsables del elevado número de infecciones por gram positivos que padecen estos pacientes.¹⁰

Dentro de las complicaciones infecciosas asociadas a catéter venoso central se clasifican de acuerdo al sitio primario de infección. Es de importancia para el

estudio en práctica establecer claramente las definiciones de las infecciones relacionadas a accesos vasculares por lo que se mencionan a continuación:

→ **Infección de sitio de salida:** es aquella que se delimita a plano superficial con presencia de eritema, edema, induración o secreción a menos de 2cm del sitio de inserción o en el extremo del catéter puerto. ¹⁰

→ **Infección de túnel:** afectan el tejido celular subcutáneo rodando el catéter venoso central/catéter puerto a una distancia mayor a 2cm del sitio de salida.

→ **Infección asociada a catéter puerto:** infección documentada como bacteremia con cultivos positivos procedentes del catéter venoso central/catéter puerto, asociándose a manifestaciones clínicas sistémicas. Como complicación principal se asocia la trombosis séptica. ¹⁰

Para iniciar el abordaje diagnóstico asociado a accesos vasculares se recomienda la toma de cultivos del sitio de salida, de la herida o secreción circundante. Asimismo para confirmación diagnóstica se debe realiza toma de hemocultivos central y/o periférico de preferencia pareados y de cada lumen del catéter en su caso.

Los criterios considerados para retiro de acceso vascular por colonización o infección son: ¹¹

1. Deterioro clínico asociado a la infección del catéter

2. Datos de sepsis clínica y por laboratorio
3. Cultivos positivos posterior a 3 días de antibioterapia dirigida
4. Recurrencia de infecciones asociadas a acceso vascular
5. En caso de no ser utilizado el acceso vascular
6. Infecciones documentadas por gérmenes: S aureus, Candida, Malassezia, micobacterias, bacilos gram negativos
7. Trombosis séptica

En los años 90, el tratamiento de los pacientes con neutropenia y fiebre fue similar en todos los casos. Se indicaba una rápida hospitalización y se comenzaba el tratamiento con antibioterapia empírica de amplio espectro. La duración dependía de la evolución de la fiebre, el foco hallado y la recuperación hematológica. Actualmente la fiebre en el paciente con neutropenia se debe considerar como manifestación de infección, y debe recibir precozmente tratamiento antibiótico empírico, de ser posible en la primera hora de inicio considerando que el proceso infeccioso progresa rápidamente.⁶

Se define fiebre como la temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ sostenida por mínimo 1 hora. Asimismo hay que tener en cuenta que pacientes con infección significativa pueden estar afebriles, hipodérmicos, hipotensos o no tener signos clínicos de deterioro. El concepto de neutropenia se determina con una cuenta total de neutrófilos (incluyendo bandas) menor o igual a 500 células/ μL . Cuando el recuento es menor de 100 células/ μL se le considera neutropenia profunda. ³

Microorganismos multidrogosresistentes como aquellas productoras de B lactamasas de espectro amplio, bacterias gram negativo y productoras de carbapenamasa están incrementando constantemente documentándose cada vez más en episodios de fiebre y neutropenia. Microorganismos gram positivos meticilio resistentes del tipo de S. aureus o aquellos enterococos vancomicina resistente han ganado prevalencia en centros hospitalarios. Infecciones invasivas de etiología fúngica rara vez identificado como causa de infección o de episodios de fiebre y neutropenia por lo que no serán incluidos en el objetivo de este estudio.

11

Los agentes bacterianos más frecuentes que causan infecciones sanguíneas en el paciente con fiebre y neutropenia son: ¹¹

- ⇒ Estafilococos coagulasa-negativos
- ⇒ Staphylococcus aureus
- ⇒ Enterococcus
- ⇒ Streptococcus Viridans
- ⇒ Streptococcus pneumoniae
- ⇒ Streptococcus pyogenes

- ⇒ Escherichia coli ⇒ Klebsiella spp.
- ⇒ Enterobacter spp. ⇒ Pseudomonas aeruginosa
- ⇒ Citrobacter spp.
- ⇒ Acinetobacter spp.
- ⇒ Stenotrophomonas maltophilia

Dentro de los criterios que predicen la probabilidad de estar cursando un cuadro grave con bacteriemia y riesgo de mortalidad, se consideran:

1. Mal estado general
2. Edad < 1 año y >12 años
3. Recuento absoluto de neutrófilos < 100cel/ μ L
4. Fiebre ayor a 39° C
5. Signos clínicos de sepsis
6. Presencia de bacteriemia
7. Expectativa de neutropenia mayor a 7 días de duración
8. Comienzo de la fiebre antes de 7 días de finalizada la quimioterapia
9. Enfermedad subyacente no controlada (médula ósea infiltrada)
10. Foco clínico de infección severa (celulitis, mucositis, gingivitis, enteritis)

11. Fiebre intranosocomial

12. Recaída del episodio de neutropenia febril

La fiebre en pacientes con neutropenia debe considerarse como manifestación de infección y deben recibir de manera precoz manejo antimicrobiano empírico, idealmente en la primera hora de evolución. El manejo de la fiebre y neutropenia se ve influido por las características del paciente, la disponibilidad de medicamentos y costos así como la epidemiología local. ¹²

El abordaje diagnóstico inicia con estratificar al paciente en base a factores de riesgo del tipo edad, tipo de tumor, estatus de la enfermedad, tipo y fase de quimioterapia, características clínicas y de laboratorio de cada episodio de fiebre y neutropenia (grado de fiebre, hipotensión, mucositis, cuenta leucocitaria, niveles de PCR). Paciente en alto riesgo para infección bacteriana invasiva y complicaciones clínicas son aquellos con neutropenia prolongada profunda (>7 días) bajo quimioterapia mielosupresora profunda (neutrófilos < 100 cel/mm³), incluyendo comorbilidades (inestabilidad de signos vitales, neumonía, dolor abdominal, alteración del estado neurológico). Esquemas de clasificación de acuerdo a factores de riesgo se han establecido sin embargo ninguno se ha validado. Sin embargo, se recomienda que cada institución mantenga un registro de dichos criterios clínicos y de laboratorio. ¹²

Los estudios complementarios a realizar corresponden a toma de 2 cultivos periféricos de no contar con catéter venoso central. De tener acceso central, se debe

toma cultivo de cada lumen, así como uno de vía periférica. Realizar radiografías de tórax se requieren en caso de compromiso pulmonar. ¹³ El tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neutropenia febril requiere cobertura para microorganismos gram negativos incluyendo P. Aeruginosa. En caso de monoterapia antipseudomonas consideran piperacilina- tazobactam, cefepime, meropenem/imipenem. Ceftazidima o aminoglucósidos no son suficientes como monoterapia por la resistencia adquirida en microorganismos gram negativos. Se pueden combinar con aminoglucósidos y/o fluoroquinolonas al tratamiento inician para manejo de complicaciones (evidencia de sepsis o neumonía) o en caso de sospechar de resistencia bacteriana.⁶

Una vez iniciado el tratamiento antibiótico, este debe modificarse en caso de deterioro clínico, cambios en estudios de imagen o laboratorio que indiquen un nuevo proceso infeccioso. En pacientes que responden al tratamiento antimicrobiano inicial, la doble cobertura para gram negativos y aminoglucósidos pueden interrumpirse después de 72hrs de tratamiento. Si la fiebre es persistente, el tratamiento empírico puede escalarse para incluir cobertura de bacterias gram negativo, gram positivo, anaerobios resistentes, principalmente si se corrobora por hemocultivo. ⁶

La terapia antimicrobiana inicial debe modificarse solo en caso de cambios en la evolución clínica, microbiológica o de imagen indicando un nuevo proceso infeccioso. En pacientes que responden al esquema antibiótico empírico inicial, la

cobertura para gram negativos y glucopéptidos pueden discontinuarse después de 72 horas si no se documentan bacterias sensibles a dicha antibioterapia.⁶ En pacientes con fiebre persistente con deterioro clínico, el tratamiento empírico puede ser escalado incluyendo antimicrobianos de amplio espectro considerando cobertura para gram negativos, gram positivos, anaerobios, específicamente si los hemocultivos demuestran bacterias resistentes.

La duración de la antibioterapia depende del reporte de hemocultivos negativos a las 48 horas, curso afebril del paciente durante 24 horas y en quienes se evidencie recuperación hematológica (incremento de neutrófilos mayor a 500 cel/mm³). El esquema antimicrobiano empírico puede discontinuarse a las 72hrs en pacientes de bajo riesgo y con evolución afebril durante al menos 24horas independientemente de la recuperación hematológica, sólo en caso de ser posible la monitorización estricta del paciente.⁶ En aquellos casos donde se documente infección por clínica o por microbiología, la duración del tratamiento antimicrobiano está determinado por el tipo y sitio donde se haya aislado el microorganismo específico. Se debe continuar mínimo hasta la recuperación celular de médula ósea (neutrófilos >500 células/ mm³).¹⁵

Las infecciones de origen comunitario y/o nosocomial son uno de los problemas más importantes que afectan a todos los pacientes oncológicos. La necesidad de tratar a estos enfermos ha requerido el uso de múltiples antibióticos, lo que puede conducir a la aparición de cepas bacterianas resistentes a un número mayor de

medicamentos. La resistencia de las bacterias a los antibióticos dificulta el tratamiento, encarece los costos e incrementa la morbilidad y la mortalidad de los enfermos afectados.¹² En el hospital, la aparición de cepas resistentes puede deberse a diferentes razones: inadecuada higiene de las manos o contaminación ambiental (una de las principales causas), a través de algún mecanismo de transferencia genética de algún microorganismo, cuando un paciente infectado con un patógeno resistente es ingresado al hospital desde otro centro de salud, o por uso indiscriminado de los antimicrobianos.¹⁵

El objetivo de este estudio fue identificar las cepas bacterianas más frecuentes, aisladas de diferentes cultivos obtenidos en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma y conocer los antibióticos a los que son sensibles, al establecer los patrones de resistencia. Cada vez se hace más necesario contar con un diseño de un programa de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, a nivel general, basado precisamente en el conocimiento que tanto a nivel hospitalario como ambulatorio se tiene del comportamiento de los distintos aislamientos de bacterias frente a los antimicrobianos para poder diseñar las actuaciones que tiendan a superar la resistencia de las mismas a los antibióticos. En líneas generales y en función sobre su forma de actuar sobre los microorganismos, hablamos de dos grandes grupos de antibióticos:

- Antibióticos primariamente **bactericidas**: Ejercen una acción letal e irreversible sobre el microbio (Fosfomicina Vancomicina. B-Lactámicos Polimixina. Aminoglucósidos Rifampicina. Ácido Nalidíxico Quinoleinas. Nitrofurantoinas).

→ Antibióticos primariamente **bacteriostáticos**: Inhiben el crecimiento pero no matan al microorganismo, permitiendo que las propias defensas del huésped pueden eliminar a las bacterias (Tetraciclina Cloranfenicol. Sulfonamidas Trimetroprim. Lincomicina Clindamicina. Macrólidos). ¹⁵

Para poder establecer sensibilidad intermedia, máxima de acuerdo a los patrones de resistencia se debe basar de acuerdo a los resultados de antibiograma. Entre los objetivos del antibiograma se encuentran: ¹⁵

1. Medir la sensibilidad de una cepa bacteriana que se sospecha es la responsable de una infección a uno o varios antibióticos, orientando la decisión terapéutica más certera.
2. Seguir la evolución de las resistencias bacterianas; es así como puede adaptarse la antibioterapia empírica, revisarse regularmente los espectros clínicos de los antibióticos y adoptarse ciertas decisiones sanitarias, como el establecimiento de programas de prevención en los hospitales.

La determinación de la Concentración Inhibidora Mínima (CIM) es la base de la medida de la sensibilidad de una bacteria a un determinado antibiótico. La CIM se define como la menor concentración de una gama de diluciones de antibiótico que provoca una inhibición de cualquier crecimiento bacteriano visible. ¹⁶ Es el valor fundamental de referencia que permite establecer una escala de actividad del antibiótico frente a diferentes especies bacterianas.

Hay diferentes técnicas de laboratorio que permiten medir o calcular de rutina, y de manera semicuantitativa, las CIM (métodos manuales y métodos automatizados o semiautomatizados). Estos diferentes métodos de rutina permiten categorizar una cierta cepa bacteriana en función de su sensibilidad frente al antibiótico probado. Esta cepa se denomina Sensible (S), Intermedia (I) o Resistente (R) al antibiótico.

Para un determinado antibiótico, una cepa bacteriana es, según la NCCLS:

- **Sensible**, si existe una buena probabilidad de éxito terapéutico en el caso de un tratamiento a la dosis habitual.

- **Resistente**, si la probabilidad de éxito terapéutico es nula o muy reducida. No esperar ningún efecto terapéutico sea cual fuere el tipo de tratamiento.

- **Intermedia**, cuando el éxito terapéutico es imprevisible. Se puede conseguir efecto terapéutico en ciertas condiciones (fuertes concentraciones locales o aumento de la posología)

Para medir la capacidad de un antimicrobiano para matar a un microorganismo (CMB) se debe realizar la prueba de actividad bactericida, que emplea el mismo sistema de dilución en caldo que para medir la sensibilidad. Una vez determinada la CMI, se siembra una cantidad conocida de inóculo de cada uno de los tubos de caldo que no presentaban turbidez en placas de agar (la pequeña cantidad del agente antimicrobiano que es llevada junto con el inóculo se elimina por dilución en

el agar), y el número de colonias que crece en estos subcultivos, después de incubar durante la noche, se compara con el número de UFC/ml del cultivo original. ¹⁵ Dado que incluso las drogas bactericidas no siempre esterilizan totalmente una población bacteriana, la mínima concentración del agente antibacteriano que permite sobrevivir a menos de 0,1 % del inóculo original se denomina concentración bactericida mínima (CBM) o concentración letal mínima (CLM). ¹⁶

La identificación de microorganismos mediante sistemas automatizados ha incrementado la capacidad de detección de la resistencia a diversos antibióticos. ¹⁶ Sin embargo, examina varios que son innecesarios; como sucede con *Pseudomonas aeruginosa*, cuyo antibiograma incluye cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación, frente a las cuales ha demostrado su resistencia. *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* son algunos de los microorganismos más frecuentemente encontrados tanto en infecciones comunitarias como en infecciones nosocomiales, no sólo en esta población sino en diferentes lugares. Estos microorganismos son universales, y son los que actualmente prevalecen en los hospitales del país, pues la mayoría de ellos forma parte de la flora normal del ser humano. Algunos pueden encontrarse transitoriamente en la piel (especialmente perianal), el tracto genital femenino y, muy ocasionalmente, el tracto respiratorio superior de los individuos sanos, mientras que otros aparecen por ser agentes oportunistas. En los Comités de Infecciones Nosocomiales se revisan continuamente los esquemas básicos para la terapéutica

con antibióticos para así, según la prevalencia y resistencia, poder prescribir al paciente los fármacos de primera línea e inclusive tomar en cuenta los sinergismos entre varios antibióticos, para dar la mejor sugerencia para un tratamiento óptimo contra el agente patógeno. ¹⁶

Las infecciones en el paciente pediátrico con cáncer deben tratarse adecuadamente para incrementar la sobrevida. La prevención de infecciones tanto adquiridas en la comunidad como intrahospitalarias es muy importante en el abordaje terapéutico del niño con mielosupresión por quimioterapia. La principal meta es establecer estrategias para proteger a los pacientes, personal intrahospitalario y familiares de infecciones. Las intervenciones en el cuidado y prevención de las mismas deben realizarse de forma multidisciplinaria mejorando las condiciones alrededor del paciente oncológico.¹⁶

OBJETIVOS

Determinar las bacterias más frecuentes y perfil de sensibilidad de los gérmenes responsables de infección sanguínea en el paciente mielosuprimido por quimioterapia en Hospital Pediátrico Moctezuma.

1. Establecer variables sociodemográficas de importancia que permitan valorar factores que influyan en los hallazgos bacteriológicos y de sensibilidad
2. Determinar los cuadros clínicos de los procesos infecciosos documentados por hemocultivo que padecen los pacientes oncológicos pediátricos tratados en nuestra unidad
3. Identificar fase y tipo de quimioterapia en la que se presentan mayor número de infecciones bacterianas
4. Conocer el perfil de sensibilidad antibiótica de las bacterias identificadas en muestras sanguíneas (hemocultivo) en el paciente oncológico

mielosuprimido.

MATERIAL Y MÉTODOS

→ *DISEÑO DEL ESTUDIO*

Se realizó un estudio descriptivo transversal epidemiológico-clínico retrospectivo en el que se revisaron 68 expedientes de acuerdo al registro en el archivo institucional y en el servicio de microbiología del Hospital Pediátrico Moctezuma con diagnóstico de fiebre y neutropenia documentada por hemocultivo de enero a diciembre de 2015. Se realizó un censo en que se eligieron 36 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión con reporte oficial de hemocultivos por el laboratorio de microbiología del Hospital Pediátrico Moctezuma. De acuerdo con la Ley General de Salud, el estudio no representa riesgo físico ni afecta la confidencialidad, por lo que no requirió la firma de consentimiento de los pacientes. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Pediátrico Moctezuma.

Personal médico y de enfermería obtuvo las muestras de pacientes hospitalizados durante el periodo de enero a diciembre de 2015. La incubación se llevó a cabo a 37°C los hemocultivos durante siete días en el equipo Bact Alert. El tiempo de incubación depende del crecimiento bacteriano en cada. Las muestras fueron tomadas por personal médico, al cual se capacitó en la toma de muestras bacteriológicas. Las cepas bacterianas aisladas manualmente fueron divididas en tres grupos, los primeros dos según la tinción de Gram (grampositivas y gramnegativas) y el tercer grupo en levaduras; fueron identificadas en un equipo automatizado.

El grupo gram positivo fue analizado en tarjetas de identificación para género y especie, y en otra tarjeta para sensibilidad a los siguientes antibióticos: bencilpenicilina, ciprofloxacina, gentamicina, levofloxacina, linezolid, nitrofurantoína, oxacilina, tetraciclina, tigeciclina, trimetoprima/sulfametoxazol, vancomicina, moxifloxacina.

El grupo gramnegativo fue analizado en tarjetas de identificación para género y especie, y en otra tarjeta para sensibilidad a los siguientes antibióticos: amikacina,, ampicilina, cefepima, ceftriaxona, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, imipenem, levofloxacina, meropenem, moxifloxacina, nitrofurantoína, piperaciclina/tazobactam, tetraciclina, tigeciclina, trimetoprima/sulfametoxazol.

El equipo indicó género y especie, al igual que la sensibilidad por concentración mínima inhibitoria de acuerdo con su antibiograma. Fueron definidas como

resistentes a algún antibiótico aquellas especies que mostraran un porcentaje de resistencia mayor a 50% según su frecuencia. Se reportan por cada género bacteriano los antibióticos a los que las cepas bacterianas presentaron mayor sensibilidad y mayor resistencia.

→ **MÉTODO ESTADÍSTICO**

Los datos se recolectaron y organizaron en una tabla de Excel, posteriormente, dicha tabla se transformó en una base DTA para ser trabajada con el programa estadístico STATA, versión 12.0, con un nivel de confianza de 95%. El análisis estadístico constó de 5 pasos:

1. Análisis univariado: de acuerdo al tipo de variables, se estimaron las medidas de tendencia central (media, mediana, frecuencias, porcentajes) y de dispersión (desviación estándar e Intervalos de Confianza (IC)) correspondientes.
2. Generación de variables: dado el tamaño de la muestra y, con el fin de disminuir la variabilidad, se agruparon las variables de edad (1-4, 5-10, ≥ 11 años), bacterias (por especies) y sensibilidad (por grupos de antibiótico).

3. Tomando a la especie de bacteria encontrada como variable dependiente, se generaron variables *dummy* para los 9 grupos resultantes.
4. Como variable independiente principal, se combinaron las variables tipo de quimioterapia y fase de ésta, dando como resultado 6 “opciones de respuesta”, 1) quimioterapia mielosupresora parcial, fase I; 2) quimioterapia mielosupresora parcial, fase II; 3) quimioterapia mielosupresora parcial, fase III; 4) quimioterapia mielosupresora profunda, fase I; 5) quimioterapia mielosupresora profunda, fase II; y, 6) quimioterapia mielosupresora profunda, fase III.
5. Análisis bivariado: se realizó aplicando las pruebas de X^2 de Wald y, considerando el tamaño de la muestra y la distribución no normal de la misma, Wilcoxon Mann-Whitney y Kruskal Wallis.
6. Se realizó una cédula de recolección de datos en las cuales se establecieron de forma específica para cada expediente las variables edad, sexo, lugar de residencia, diagnóstico oncológico, acceso vascular, sensibilidad antibiótica, bacterias, tipo de quimioterapia, fase de quimioterapia,

→ **PACIENTES**

Los parámetros a partir de los cuales se comenzó a aplicar el protocolo han sido:

a. Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer en Hospital Pediátrico Moctezuma de 1 enero 2015 a 31 diciembre 2015
- Infección sanguínea documentada con hemocultivo positivo.
- Antibiograma establecido
- Pacientes en tratamiento quimioterápico mielosupresor de este hospital
- Pacientes oncológicos con expediente clínico en Hospital Pediátrico Moctezuma

b. Criterios de no inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer y otras enfermedades crónico degenerativas
- Pacientes con hemocultivo sin antibiograma establecido
- Paciente con infección sanguínea documentada previo a la administración de quimioterapia oncológica mielosupresora

c. Criterios de exclusión:

- Pacientes infectados con aislamiento de >2 gérmenes en hemocultivo
- Pacientes sin expediente clínico en Hospital Pediátrico Moctezuma
- Pacientes oncológicos en quienes no se documente infección sanguínea por hemocultivo.
- Pacientes oncológicos que no hayan recibido quimioterapia en la unida

→ VARIABLES

- a) Edad: variable numérica. Medida en años
- b) Sexo: variable cualitativa: 1. Varón 2. Mujer
- c) Lugar de residencia: variable cualitativa:

- | | |
|------------------------|----------------------|
| 1. Aguascalientes | 12. Guerrero |
| 2. Baja California | 13. Hidalgo |
| 3. Baja California Sur | 14. Jalisco |
| | 15. Estado de México |
| 4. Campeche | 16. Michoacán |
| 5. Coahuila | |
| 6. Colima | |
| 7. Chiapas | 17. Morelos |
| 8. Chihuahua | 18. Nayarit |
| 9. DF | 19. Nuevo León |
| 10. Durango | 20. Oaxaca |
| 11. Guanajuato | 21. Puebla |
| | 22. Querétaro |

23. Quintana Roo

24. San Luis
Potosi

25. Sinaloa

26. Sonora

27. Tabasco

28. Tamaulipas

29. Tlaxcala

30. Veracruz

31. Yucatan

32. Zacatecas

d) Diagnóstico oncológico: variable cualitativa:

1. LMA/LLA
2. Linfoma no Hodgkin
3. Enfermedad de Hodgkin
4. Neuroblastoma
5. Tumor de Wilms
6. Sarcoma Ewing
7. Tumores germinales
8. Rabdomiosarcoma
9. Histiocitosis

e) Acceso vascular: cualitativa nominal

1. Central
2. Periférico

f) Sensibilidad antibiótica: de cada uno de los gérmenes aislados en los hemocultivos. Variable cualitativa.

Los criterios de sensibilidad antibiótica seguidos fueron los establecidos por el NCCLS (National Committee for clinical laboratory standards). En función de estos criterios, las bacterias aisladas fueron clasificadas por cada uno de los antibióticos estudiados en: I= Sensibilidad máxima

II= Sensibilidad intermedia

III= Resistencia

- | | |
|-------------------------------|--------------------|
| 1. Trimetoprim sulfametoxazol | 9. Meropenem |
| 2. Nitrofurantoina | 10. Ertapenem |
| 3. Bencilpenicilinas | 11. Ciprofloxacino |
| 4. Ceftriaxona | 12. Levofloxacino |
| 5. Cefepime | 13. Moxifloxacino |
| 6. Amikacina | 14. Vancomicina |
| 7. Gentamicina | 15. Linezolid |
| 8. Imipenem | 16. Tigerciclina |

g) Bacterias: cualitativa nominal

- | | |
|--------------------------|----------------------|
| 1. S epidermidis | 13. Stenotrophomonas |
| 2. S aureus | |
| 3. S coagulasa negativos | |
| 4. Enterococcus faecium | |
| 5. Kokuria kristinae | |
| 6. Escherichia coli | |

7. Klebsiella pneumoniae
8. Enterobacter cloacae
9. Acinetobacter spp
10. Citrobacter spp
11. Serratia spp
12. Pseudomonas

h) Acceso vascular: cualitativa nominal

1. Central
2. Periférico
3. Ambos

i) Tipo de quimioterapia: cualitativa nominal

1. Mielosupresora parcial
2. Mielosupresora profunda

j) Fase de quimioterapia: cualitativa nominal

1. Inducción a la remisión
2. Consolidación
3. Mantenimiento

VARIABLE / CATEGORÍA (Índice/indicador/criterio - constructo)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Control	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la fecha del estudio	Cuantitativa	Años
Sexo	Control	Mujer/varon	Cualitativa nominal	Varon/mujer

Lugar de residencia	Control	Estado de residencia actual de acuerdo a domicilio especificado al ingreso	Cualitativa nominal	Aguascalientes Baja California Baja California Sur Campeche Coahuila Colima Chiapas Chihuahua DF Durango Guanajuato Guerrero Hidalgo Jalisco Estado de México Michoacan Morelos Nayarit Nuevo León Oaxaca Puebla Querétaro Quintana Roo San Luis Potosi Sinaloa Sonora Tabasco Tamaulipas Tlaxcala Veracruz Yucatan Zacatecas
Diagnóstico oncológico	Control	Diagnostico oncológico confirmado por reporte de histopatología	Cualitativa nominal	LMA/LLA Linfoma no Hodgkin Enfermedad de Hodgkin Neuroblastoma Tumor de Wilms Sarcoma Ewing Tumores germinales Rabdomiosarcoma Histiocitosis

Acceso vascular	Control	Antecedente de presentar acceso venoso central/ periférico durante la quimioterapia	Cualitativo nominal	Central / Periférico
Sensibilidad antibiótica	Dependiente	Susceptibilidad antibiótica de agentes bacterianos establecido por antibiograma	Cualitativa nominal	TMP SMX Nitrofurantoina Bencilpenicilinas Ceftriaxona Cefepime Amikacina Gentamicina Imipenem Meropenem Ertapenem Ciprofloxacino Levofloxacino Moxifloxacino Vancomicina Linezolid Tigerciclina
Bacterias	Dependiente	Agentes microbiológicos aislados por hemocultivo	Cualitativa nominal	S epidermidis S aureus S coagulasa negativos Enterococcus faecium Kokuria kristinae E coli Klebsiella pneumoniae Enterobacter cloacae Acinetobacter spp Citrobacter spp Serratia spp Pseudomonas Stenotrophomonas
Tipo de Quimioterapia	Control	Grado de inmunosupresión asociada a fármaco quimioterápico	Cualitativo nominal	Mielosupresora parcial Mielosupresora profunda
Fase de tratamiento quimioterápico	Control	Periodo específico del acuerdo a protocolo de quimioterapia establecido	Cualitativa nominal	Inducción a la remisión Consolidación Mantenimiento

RESULTADOS

Se incluyeron 36 observaciones que cumplieron los criterios de inclusión. Del total de casos, 58.33% fueron mujeres y 41.67% hombres, con una edad promedio de 7.58 ± 4.41 . El diagnóstico oncológico principal fue Leucemia Mieloide o Linfoblástica

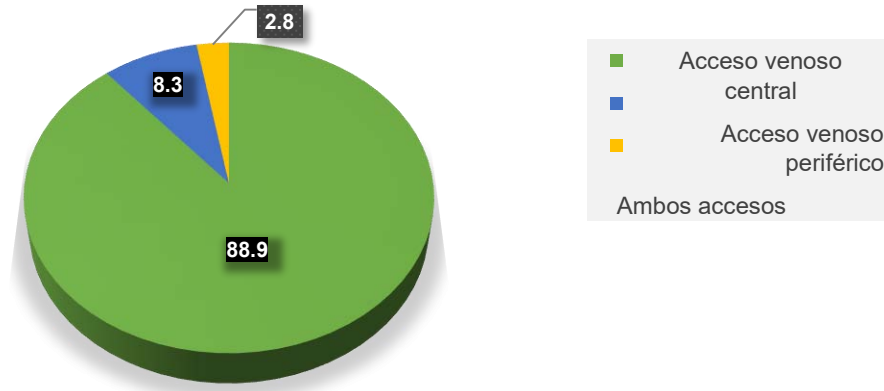
Aguda (LMA/LLA) con 94.44%. La descripción general de la muestra se presenta en la Tabla 1.

TABLA 1: DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA	
VARIABLE	RESULTADO
Edad (x̄, SD, IC)	7.58±4.41 (6.08-9.07)
Sexo (% , IC)	
Mujeres (n=21)	58.33 (41.41-75.25)
Hombres (n=15)	41.67 (24.74-58.58)
Lugar de residencia (%)	
Distrito Federal (n=18)	50.00
Estado de México (n=18)	50.00
Diagnóstico oncológico (% , IC)	
Leucemia mieloide o linfoblástica aguda (n=34)	94.44 (86.58-100)
Linfoma No Hodgkin (n=1)	2.78 (0.00-8.41)
Histiocitosis (n=1)	2.78 (0.00-8.41)

FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015.

El gráfico 1 muestra la distribución porcentual por tipo de acceso venoso en el paciente, en esta se observa que la vía más frecuente fue el acceso venoso central (88.90%).

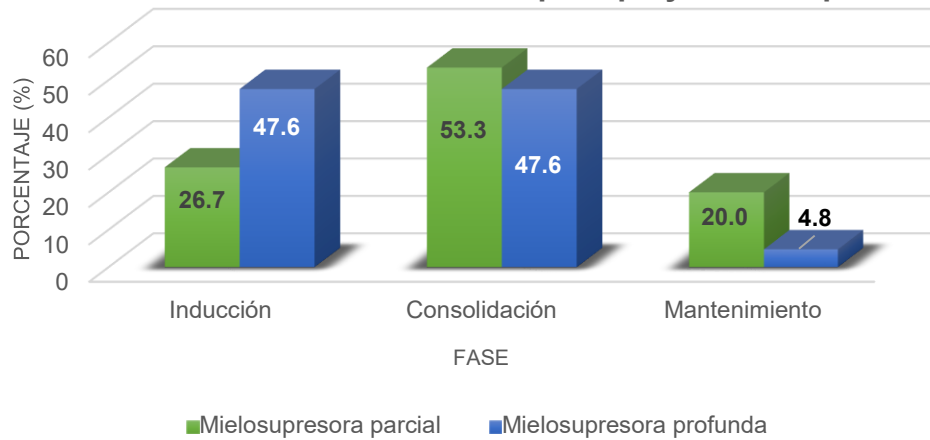
GRÁFICO 1: Distribución de la muestra por tipo de acceso venoso



FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015

Por otro lado, en el gráfico 2 se presenta la distribución de los casos por tipo y fase de quimioterapia, en este rubro, del total de los pacientes, 58.33% se encontraba en quimioterapia mielosupresora profunda (n=21, IC=41.41-75.25); mientras que por fase, 50% de los casos estaban en fase II (n=18, IC=32.8467.15).

GRÁFICO 2: Distribución de la muestra por tipo y fase de quimioterapia



FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015

El gráfico 3 muestra la distribución por especie de bacteria encontrada en los hemocultivos realizados. El principal grupo corresponde a especies de *Staphylococcus*, con 25% (n=9, IC=10.14-39.85), la especie más frecuente fue *epidermidis* (n=5, 13.89%). Por último, en el caso de los antibióticos, la amikacina

fue el antibiótico con más sensibilidad (22.22%), la distribución de los antibióticos se esquematiza en el gráfico 4.

GRÁFICO 3: DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LAS PRINCIPALES BACTERIAS ENCONTRADAS EN LOS HEMOCULTIVOS DE LA MUESTRA

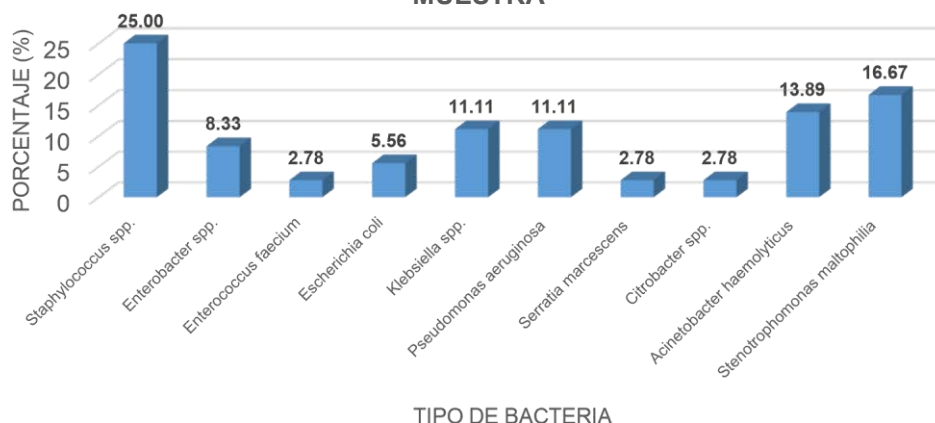
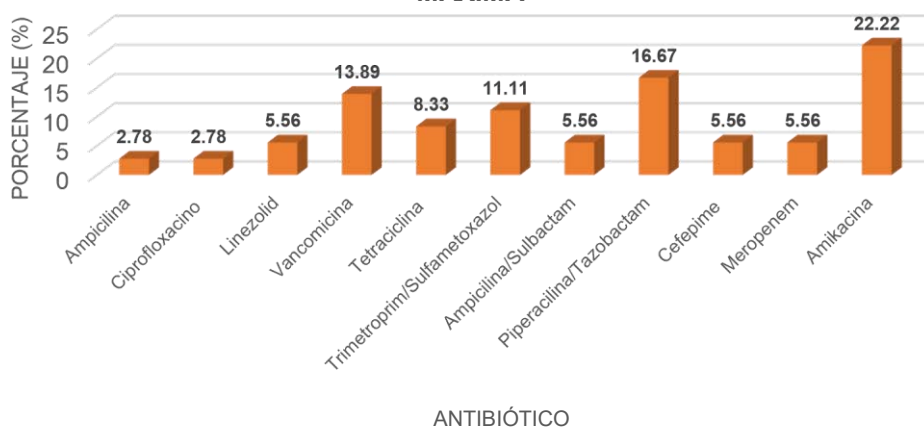
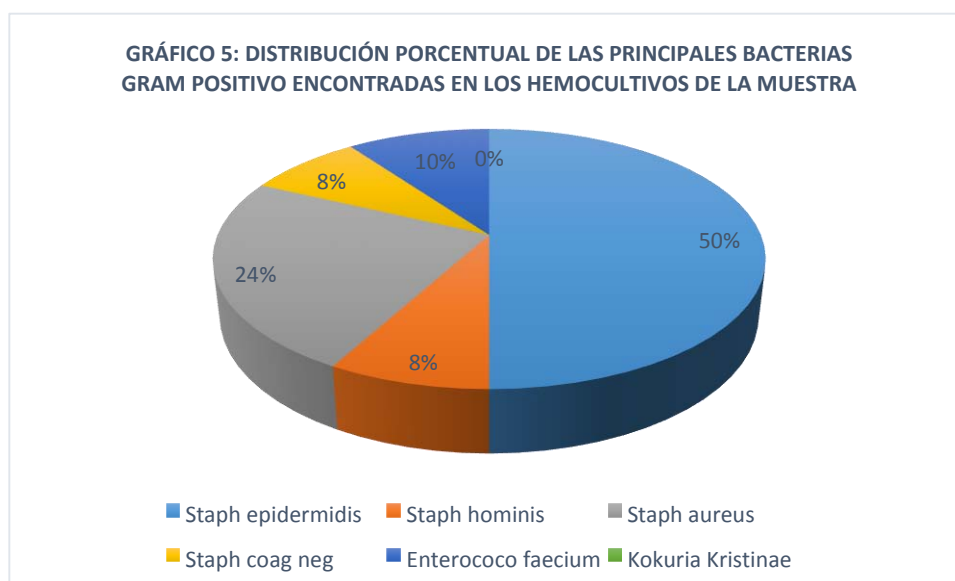


GRÁFICO 4: PRINCIPALES ANTIBIÓTICOS CON SENSIBILIDAD MÁXIMA



FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015. Tras efectuar el análisis bivariado, se encontró relación significativa entre la presencia de bacterias de la especie *Staphylococcus* y el tener acceso venoso, tanto central como periférico ($p=0.028$). Asimismo, hubo relación significativa entre la aparición de *Citrobacter spp* y la quimioterapia mielosupresora profunda, fase II ($p=0.046$).

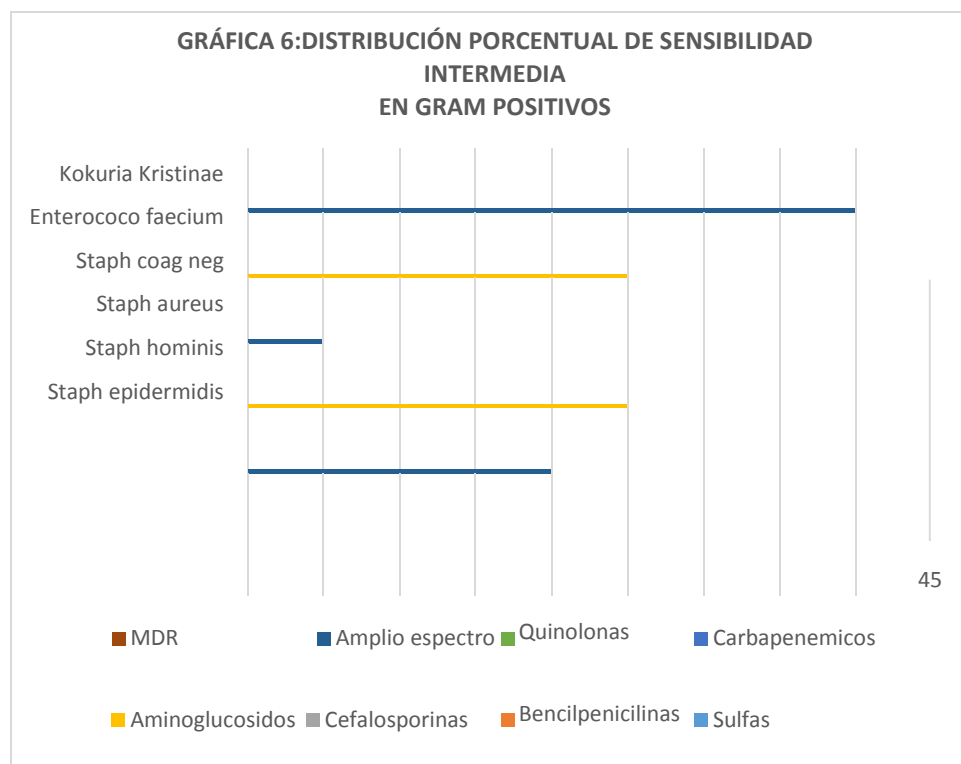
Realizando una reagrupación de acuerdo a tipos de bacterias gram positivas y negativas (Gráfico 5), se obtuvo que la bacteria gram positivo más frecuente es *Staphylococcus epidermidis* en un 50% de los casos, seguida de *Staphylococcus aureus* en un 24% siendo no significativo la detección de *Kokuria Kristinae*, Sin embargo, es de relevancia mencionar que de los 3 casos reportados positivos para esta bacteria, estableciéndose en los 3 episodios el diagnóstico de infección asociada a catéter siendo en la misma fecha de internamiento.



FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015

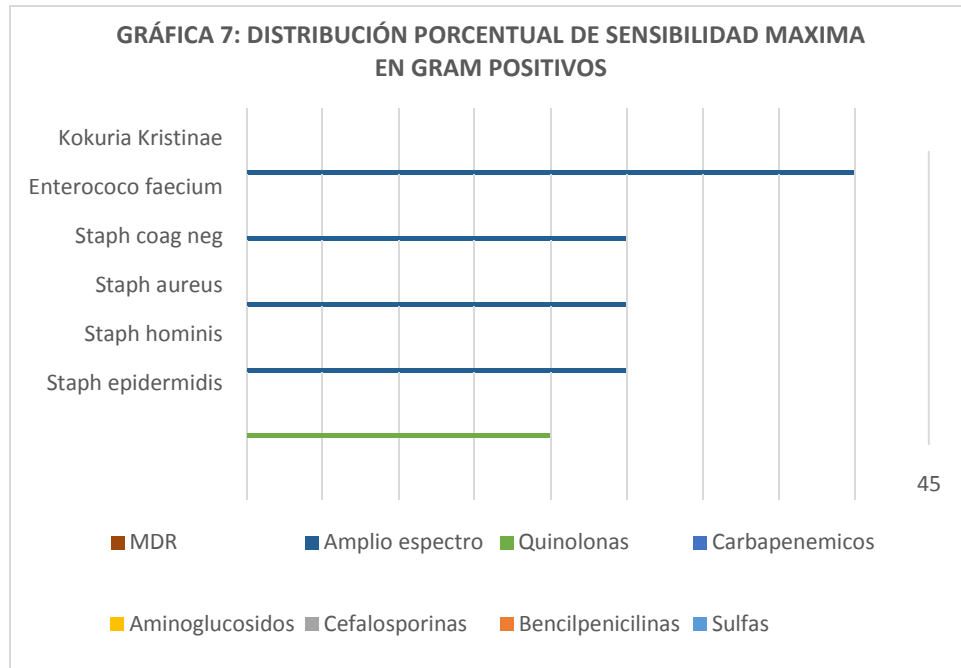
En cuanto a sensibilidad antibiótica se realizaron agrupaciones en Gram negativos y positivos determinando sensibilidad intermedia, máxima y resistencia de acuerdo a los antibiogramas obtenidos en el análisis de la muestra. **Se englobó a los antimicrobianos de amplio espectro en un solo rubro considerando a este grupo de antibióticos: vancomicina, linezolid y piperacilina - tazobactam.**

Dentro del grupo de gram positivos principalmente especies de enterococos seguido de *S. epidermidis* muestran sensibilidad intermedia a antibioterapia de amplio espectro en un 25 a 40%. (Gráfica 6)



FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015.

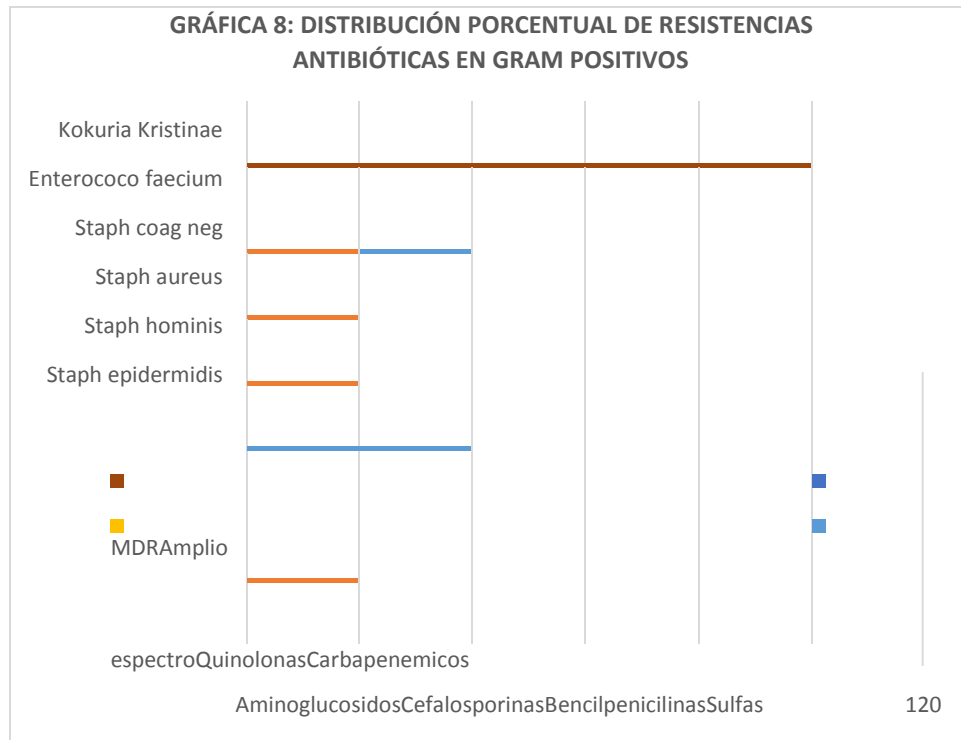
Las bacterias del tipo de estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermidis*) y enterococos representan aproximadamente el 40% y 25% de casos con sensibilidad máxima a quinolonas y antibioterapia de amplio espectro. (Gráfica 7).



FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015.

El uso de bencilpenicilinas incluyendo cefalosporinas de 2ª y 3ª generación no figuran como efectivas para manejo por infecciones por gram positivos dentro de la

población del Hospital Pediátrico Moctezuma. (Gráfica 8). Bacterias como Kokuria Kristinae figuran dentro del grupo multidrogorresistentes en un 100% de los casos positivos a este germen.



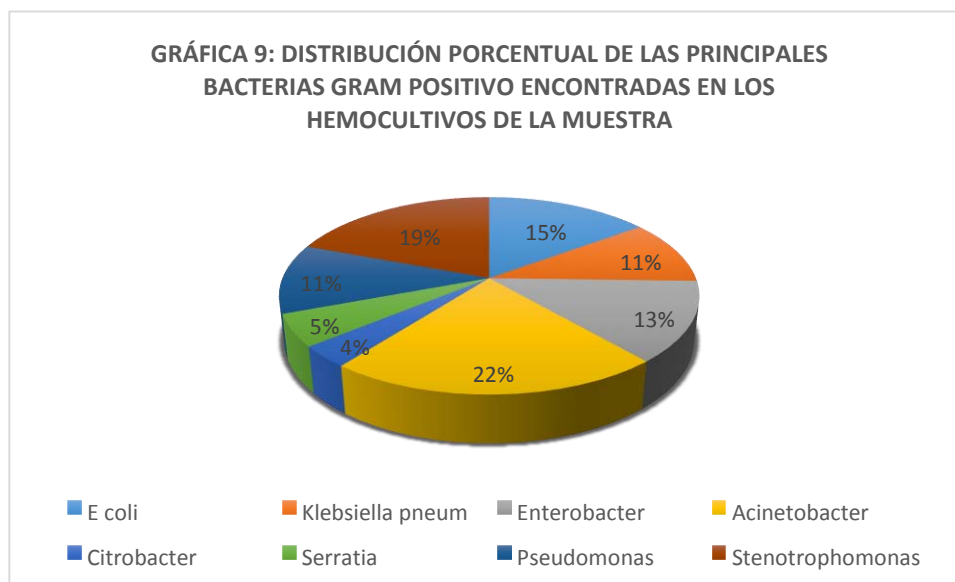
FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015.

Considerando que las principales bacterias gram positivo son de la especie de estafilococos, se realiza un análisis individualizado estableciendo el porcentaje de sensibilidad y resistencia de acuerdo a los antibiogramas evaluados. Para *S. epidermidis* se observa sensibilidad máxima a antibioterapia de amplio espectro como vancomicina y moxifloxacino en un 20 y 12% respectivamente y con sobresaliente resistencia a penicilinas y sulfas. Asimismo, *S. aureus* muestra alta sensibilidad a vancomicina y quinolonas de 2ª y 3ª generación en un 25 y 8.33% demostrando la misma resistencia antimicrobiana que *S. epidermidis*. (Tabla 2)

Susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de <i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>				
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>			<i>Staphylococcus Aureus</i>	
	SENSIBILIDAD (%)	RESISTENCIA (%)	SENSIBILIDAD (%)	RESISTENCIA (%)
TMP SMX		12		16.67
Nitrofurantoina		16		8.33
Bencilpenicilinas		20		16.67
Imipenem	4			
Ciprofloxacino		4		
Levofloxacino	8		8.33	
Moxifloxacino	12		8.33	
Vancomicina	20		25.00	
Linezolid	4		8.33	

Tabla 2. Susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *S. epidermidis* y *S. aureus* FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015

Específicamente para el grupo de pacientes infectados por bacterias gram negativo, relaciones con catéter de adquisición intrahospitalaria, se observó que aproximadamente 15% de los casos presentan más de una bacteria aislada en un mismo internamiento. Con una distribución heterogénea en la prevalencia de bacterias gram negativo las especies de *Acinetobacter* en un 22%, *Stenotrophomonas* en un 19% y *Enterobacter* 13% siendo *Enterobacter cloacae* la más frecuente. (Gráfica 9)

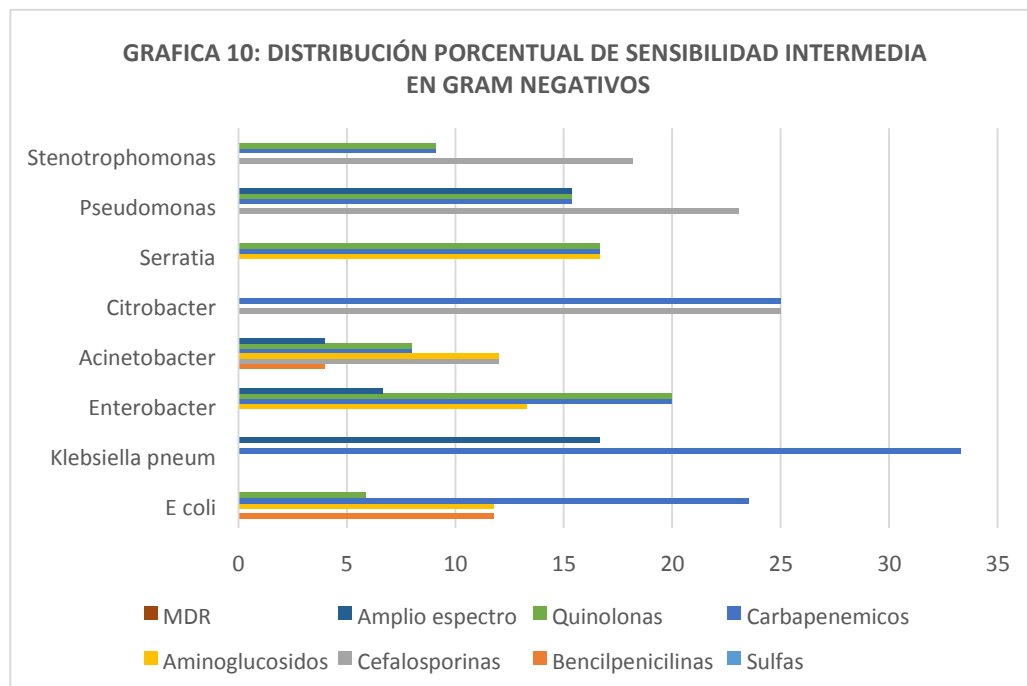


FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015.

Las bacterias gram negativo superan en frecuencia a los gram positivos en los casos de infección asociada a catéter y estas muestran mayor relación con sensibilidad a amplio espectro. En comparación con gérmenes gram positivos, se demuestra de

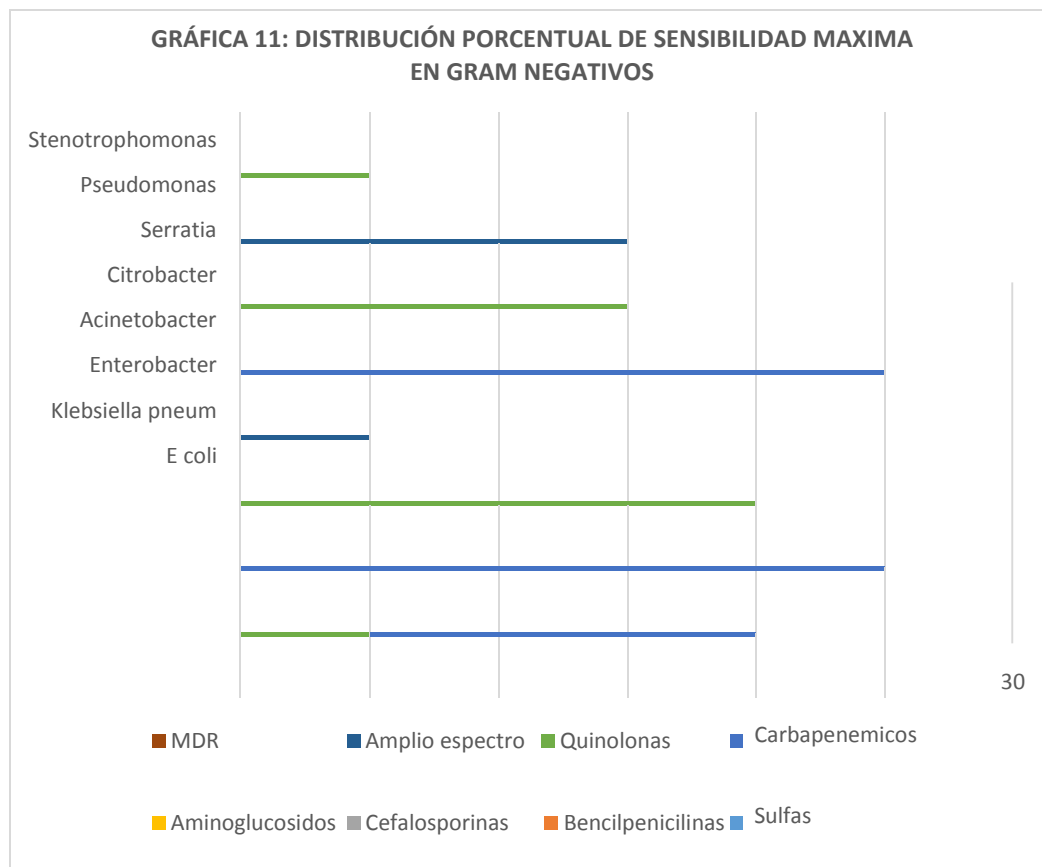
forma generalizada mínima sensibilidad a sulfas, considerando que este grupo de antibióticos no incluye en su espectro a bacterias gram negativos.

Se observa principalmente sensibilidad intermedia a cefalosporinas y aminoglicosidos por bacterias como *Pseudomonas spp.*, *Stenotrophomonas spp.* y *Acinetobacter spp.* un 18 a 25% las cuales también figuran como las especies con mayor prevalencia en el Hospital Pediátrico Moctezuma. Aunque *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* representan sólo el 11 y 15% de gram negativos respectivamente, comienzan a presentar cierto grado de resistencia a carbapenémicos hasta en un 23 y 35%. (Gráfica 10)



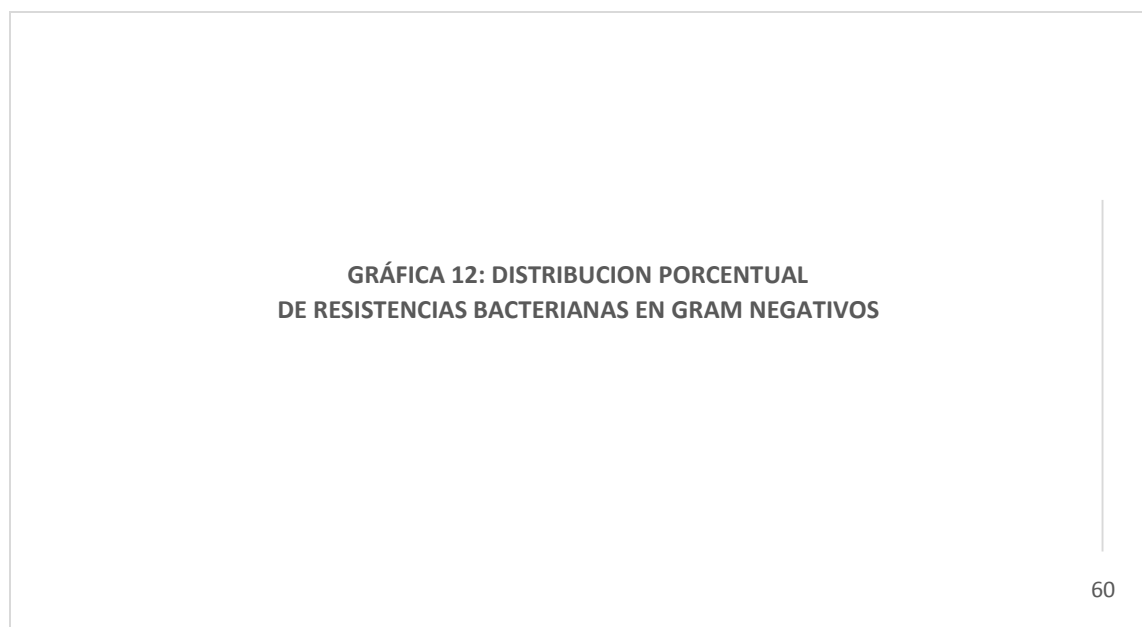
FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015.

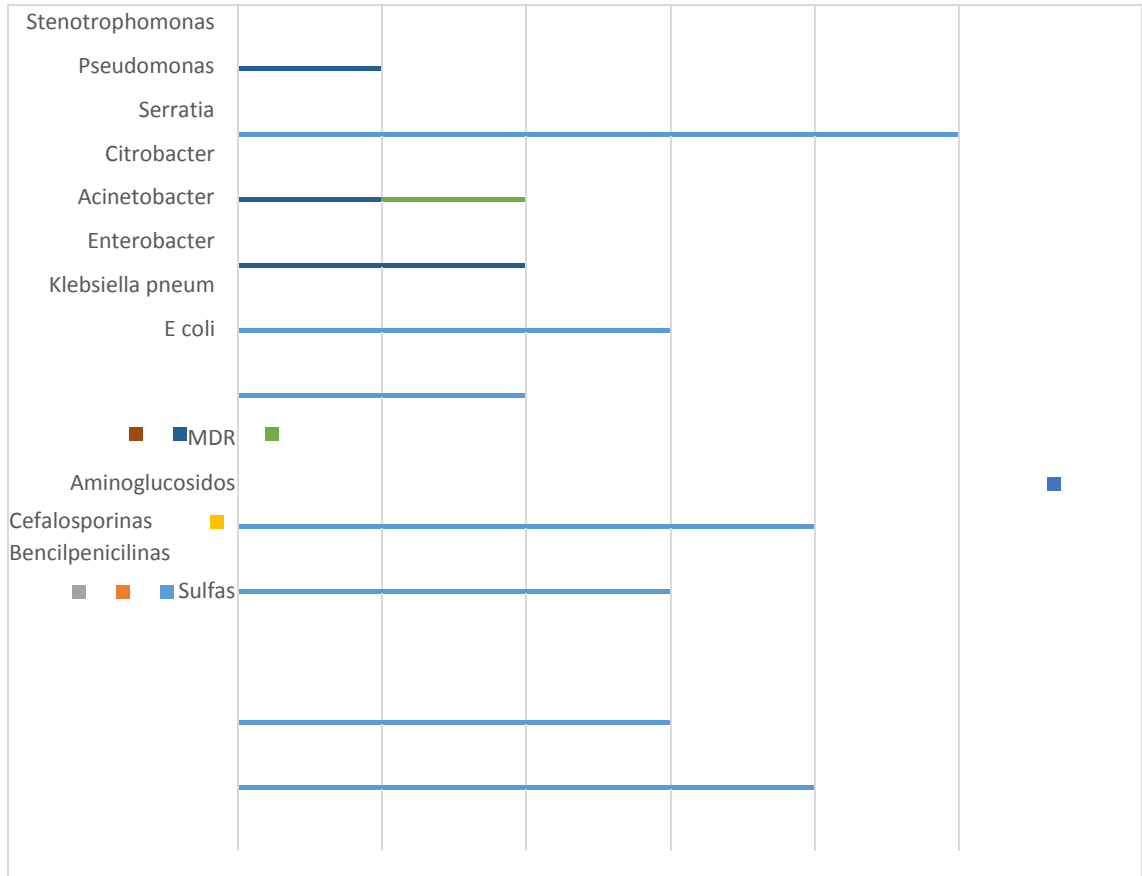
De los principales resultados obtenidos encontramos que la máxima eficacia antibiótica dirigida a gram negativos sentre los cuales se distinguen quinolonas y carbapenémicos en un 20 y 25% específicamente para bacterias como *Stenotrophomonas*, *Klebsiella*, *E coli* y *Acinetobacter*. Para piperacilina tazobactam queda en un tercer lugar como opción antimicrobiana marcando sensibilidad máxima específicamente para *Pseudomonas* en un 15% de los casos. (Gráfica 11).



FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015

La resistencia antibiótica para gram negativos se refleja por penicilinas de primera línea y sulfas destacándose ampicilina y trimetoprim sulfametoxazol en un 40 y 45% de los casos específicamente para *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* y *E. coli*. Asimismo, cefalosporinas y carbapenémicos, considerados actualmente antibioterapia empírica de elección, presentan resistencia alrededor del 20% por parte de cepas como *Serratia spp.* y *Pseudomonas spp.* (Gráfica 12, Tabla 3).





FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015.

Susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de <i>Acinetobacter spp.</i>, <i>Stenotrophomonas</i>, <i>E. Coli</i>										
<i>Acinetobacter spp.</i>			<i>Stenotrophomonas</i>			<i>Escherichia Coli</i>				
SENSIBILIDAD		RESISTENCIA	SENSIBILIDAD		RESISTENCIA	SENSIBILIDAD		RESISTENC	(%) IA (%)	
TMP		20	27.27		23.53					
SMX										

Nitrofurantoina		20		22.73		23.53
Bencilpenicilinas	4					11.76
Ceftriaxona	12		9.09			
Cefepime			9.09			
Amikacina	12					11.76
Gentamicina						
Imipenem						
Meropenem	8		9.09			23.53
Ertapenem						
Ciprofloxacino	16		9.09			5.88
Levofloxacino			9.09			11.76
Moxifloxacino			9.09			
Vancomicina	4					
Linezolid						

Tabla 3: Susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas*, *E. Coli*. FUENTE: Elaboración propia, con datos de Oncología Pediátrica del Hospital Pediátrico Moctezuma, 2015.

DISCUSIÓN

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública que se va incrementando día a día. Por esta razón, a nivel mundial ha sido necesaria la generación de redes de vigilancia. El incremento de la resistencia de los microorganismos a los antibióticos ha provocado un aumento en la morbimortalidad por infecciones, en los tiempos de hospitalización, en el uso de antibióticos y exceso en los costos de hospitalización. Gran parte de la literatura establecida sobre la epidemiología global de la resistencia bacteriana proviene de bases de datos multicéntricos, por reportes de brotes epidémicos identificados por laboratorios de microbiología e instituciones de salud pública, sea a nivel nacional o internacional.

El estudio en cuestión tuvo, entre sus múltiples objetivos, establecer el padecimiento oncológico más frecuente en la población de pacientes ingresados en el Hospital Pediátrico Moctezuma así como las edades prevalentes y el lugar de residencia. Se demostró que el diagnóstico oncológico de leucemias (mieloblástica/linfoblástica) es el más frecuente en un 94% seguido por Linfoma no Hodgkin e Histiocitosis con un 3 %, respectivamente. Según la revisión de expedientes, se observó que los tumores sólidos principalmente de Sistema Nervioso Central y de origen germinal concluyen tratamientos de quimio y radioterapia fuera del Hospital Pediátrico Moctezuma, por lo que no cumplían con los criterios de inclusión previamente establecidos, sin posibilidad de dar seguimiento a eventos infecciosos durante su terapia multidisciplinaria. La población pediátrica atendida por el servicio de Oncología

Pediátrica en el año 2015 fue de 2596 pacientes hospitalizados y corresponden a la edad promedio de 7 años, provenientes principalmente de la Ciudad de México y Estado de México en un 50% de los casos, siendo en su mayoría mujeres en un 58.3% y hombres en el 41.6%. Factores como sexo, edad y lugar de residencia no influyeron en la evolución clínica del paciente ni en el número de eventos infecciosos en una misma hospitalización. Por el contrario variables como diagnóstico oncológico, tipo de quimioterapia (mielosupresora parcial y/o profunda) y fase de quimioterapia (inducción / consolidación/ mantenimiento) se consideraron como factores predisponente a infecciones considerándose éstas la complicación asociada a quimioterapia más frecuente en el paciente oncológico. De acuerdo a estudios realizados a nivel internacional como en el Hospital Infantil de Taipei, Taiwan donde se pretendió establecer a la fase de quimioterapia como factor asociado a infecciones en los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y Leucemia Mieloblástica Aguda. Se logró determinar que aquellos en Inducción a la Remisión presentaron mayor susceptibilidad a cursar con episodios de fiebre y neutropenia con infecciones sanguíneas causadas por bacterias gram negativos y hongos, respecto aquellos en fase de consolidación o mantenimiento, lo cual correlaciona con lo demostrado en el estudio en cuestión, principalmente cuando se mantiene en tratamiento con quimioterapia mielosupresora profunda. Sin embargo, nuestra muestra expone que la fase de consolidación es cuando se presenta mayor número de eventos de infecciones asociadas a catéter independientemente de la quimioterapia a la que se encuentre sometido el paciente, considerándose así la fase más crítica del tratamiento oncológico requiriendo vigilancia estrecha en las

medidas de higiene en cuanto a manipulación de accesos vasculares considerando que en su mayoría son catéteres puerto (centrales) manejados por personal de enfermería al ingreso del paciente que se hospitaliza, sea para recibir quimioterapia o durante su internamiento por episodio de fiebre y neutropenia, exponiéndolos así a infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

De acuerdo al tipo de catéter más utilizado en los casos de la muestra, predomina en un 88.9% el acceso venoso central considerándose así el catéter puerto. Según un estudio realizado en agosto de 2014 en el Centro Hemato-Oncológico del Schneider Children's Medical Center en Israel demuestran la alta susceptibilidad a infecciones asociadas a catéter central del tipo de catéter puerto principalmente aquel de doble lumen utilizados más comúnmente en pacientes con quimioterapia mielosupresora. El riesgo incrementa en aquellos pacientes que se encuentran con dos accesos vasculares, tanto central como periférico, del tipo de catéteres percutáneos de larga estancia, por disfunción del catéter venoso central, principalmente a infecciones por bacterias gram positivo. Asimismo, se demuestra que el momento de colocación del catéter central correlaciona directamente con el riesgo a infección, siendo que entre más tempranamente se inserte el dispositivo vascular, siendo en el primer año de quimioterapia, mayor número de infecciones asociadas a catéter pueden presentarse, de forma significativas aquellos casos con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda incrementa en el primer mes de inmunosupresión. De acuerdo a estos hallazgos se puede establecer que tanto el diagnóstico oncológico como la intensidad de la quimioterapia representan los

principales factores predisponentes para proceso infeccioso hematógono por encima del tiempo de estancia del acceso vascular.

Los microorganismos aislados en el servicio de Oncología Pediátrica representan un problema de salud importante, ya que pueden llegar a ser causa de complicación de la enfermedad. Los más frecuentes fueron *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas*, *E. coli*, *S. epidermidis* y *S. aureus*. Si comparamos estos resultados con los de otros hospitales veremos que las prevalencias bacterianas pueden cambiar; tal vez esto se deba al tipo de pacientes y sus enfermedades, también puede atribuirse a la ubicación geográfica y al clima, así como a los mecanismos de control y prevención de cada uno de ellos. De los 36 casos incluidos en la muestra recolectada de enero a diciembre de 2015, los gérmenes que prevalecieron con mayor frecuencia cada mes fueron: *Stenotrophomonas*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*.

Conocer la susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infecciones es muy importante para todos los hospitales, pues los antibióticos sólo deben usarse si existen signos clínicos y microbiológicos de sospecha o confirmación de infección bacteriana. La eficacia del tratamiento debe ser monitoreada y la duración del mismo ajustada de acuerdo con la respuesta clínica y microbiológica del agente causal.

En el caso de *Acinetobacter* spp., hay una amplia gama de agentes antibacterianos potencialmente eficaces, pero con resistencia variable, sin embargo la sensibilidad a cefalosporinas y aminoglucósidos comienza a verse limitada, mostrando sensibilidad máxima predominantemente para antibioterapia de amplio espectro del tipo de quinolonas de 2ª y 3ª generación. Por el contrario, cepas de *E coli* y *Stenotrophomonas* reflejan mantener sensibilidad intermedia a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, de igual manera que a quinolonas; aunque preocupa que la resistencia a carbapenémicos que comienza a elevarse hasta un 35%, mermando la eficacia antimicrobiana y restringiendo las opciones terapéuticas.

Desafortunadamente donde comienza a predominar resistencia a antimicrobianos de primera línea en el manejo de fiebre y neutropenia es para bacterias gram positivos, manifestando ya en las estadísticas algunos porcentaje con resistencia a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación de alrededor 5-10%, comportándose de forma obsoleta al iniciar tratamiento a base de bencilpenicilinas y sulfas con resistencia en más del 50%. El perfil de sensibilidad para *S. epidermidis* está compuesto principalmente por antibioterapia de amplio espectro: Levofloxacino, Moxifloxacino, Vancomicina y Linezolid. *S. epidermidis* y *S. aureus* presentan un comportamiento similar respecto a su resistencia ante algunos antimicrobianos al ordenar su perfil de resistencia por cultivos, a pesar de no ser la misma cepa. Cabe mencionar que se reportó 1 caso en específico en el cual *S. epidermidis* se comporta con resistencia a quinolonas de 1ª generación (Ciprofloxacino) con riesgo de que el patrón de esta

bacteria vire a largo plazo. De manera contraria a estudios realizados sobre la Prevalencia y Resistencia antimicrobiana de microorganismos aislados en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM en el año 2013, quienes reportan resistencia antibiótica principalmente por gérmenes gram negativos, manteniendo mayor número de opciones terapéuticas de espectro intermedio para gram positivos.

Es de importancia resaltar una prevalencia elevada de enterobacterias siendo la cepa más frecuente *Enterobacter cloacae* por lo que es prioritario mencionar su asociación no sólo con la carencia de higiene del personal sino con la fuente de contaminación. En cuanto a *Pseudomonas aeruginosa*, es importante hacer notar que de las cepas estudiadas fueron de las que menor incidencia tuvieron durante el estudio. Se puede observar que algunos de los antibióticos presentan porcentajes de resistencia altos en el periodo estudiado. La multirresistencia ha llegado a ser común en esta bacteria, como se evidenció en este trabajo; sin embargo, para los antibióticos de elección, que sugiere el CLSI, aún no ha llegado a ser preocupante. No obstante, se debe monitorear la incidencia y su resistencia para evitar el aumento de ésta y que llegue a ser un problema mayor.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, se concluye que como era esperado las leucemias de ambas líneas celulares son el principal padecimiento oncológico atendido en nuestra institución, sin embargo durante la revisión de expedientes se observó que los pacientes con diagnóstico de tumores sólidos, principalmente de sistema nervioso central y de origen germinal son derivados a radioterapia con seguimiento en tercer nivel. El protocolo en cuestión se considera uno de los primeros estudios realizados en la población pediátrica del servicio de Oncología para determinación de la microbiota intrahospitalaria ya que se ha observado que una de las principales complicaciones en el paciente oncológico son las infecciones asociadas a catéter. Se determinó una prevalencia menor de gram positivos a lo esperado en comparación a la literatura y estudios multicéntricos tanto nacionales e internacionales, sin embargo las cepas prevalentes se comportan con mayor resistencia antimicrobiana requiriendo terapéuticas de amplio espectro. El grupo de gram negativos predominó en los procesos infecciosos tanto adquiridos en la comunidad como nosocomial, sin embargo las especies encontradas no

corresponden a las que se presentan más frecuentemente a nivel intrahospitalario, siendo *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas* y *Enterobacter cloacae* las más comunes, mostrando resistencia antimicrobiana a los antibióticos de primera línea para fiebre y neutropenia e incluso con riesgo de resistencia a carbapenémicos y cefalosporinas.

Cabe resaltar específicamente que la identificación de microorganismos mediante sistemas automatizados ha incrementado la capacidad de detección de la resistencia a diversos antibióticos. Sin embargo, aunque hay identificación no hay seguimiento a los brotes epidemiológicos como sucedió en el brote sospechoso de *Kokuria Kristinae*, con el registro de 3 casos presentes durante el mismo periodo de internamiento, al que no se le dio seguimiento epidemiológico. Asimismo se requiere establecer un Comité de Vigilancia Epidemiológica para implementar medidas de higiene y capacitación en cuanto a toma de muestras, manipulación y cuidados de acceso vascular así como las instalaciones adecuadas de acuerdo a las Medidas de Sanidad establecidas en la Norma Federal de Salud, tanto en la Unidad de Oncología Pediátrica como en los demás servicios que forman parte del Hospital Pediátrico Moctezuma optimizando las condiciones de atención multidisciplinario del paciente con inmunosupresión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres Sánchez LE, Rojas-Martínez R, et al; Tendencias en la mortalidad por cáncer en Mexico de 1980-2011; Salud Publica Mex 2014; 4; 56; 473-391
2. Córdova Villalobos Jose Angel, Hernandez Avila Mauricio et al.; Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México; Secretaría de salud; México DF; Junio 2011; pp 1-159
3. Lona Reyes Juan Carlos, Marin Aguilera Miriam et al; Frecuencia de factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en un hospital de tercer nivel del occidente de México; Bol Med Hosp Infant Mex 2013; 70(4) pp 304309.
4. Blasco Ana, Caballero Cristina; Efectos secundarios de la quimioterapia; Sociedad Española de Oncología Médica; 2015; pp 1-25
- 5.. Peris Bonet R, et al; Cáncer Infantil en España 30 años de estadísticas 19802010; Registro Nacional de Tumores Infantiles; Valencia; Universitat de Valencia; 2011

6. Huerta Aragonés J.; Oncología para el pediatra de atención primaria: formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles; Act Pediatr Aten Prim; 2014; 7 (2) pp 67-74
7. Cheung-Ong K, Giaever G, Nislow C. DNA-damaging agents in cancer chemotherapy: serendipity and chemical biology. Chem Biol. 2013;20(5):648-659.
8. Ferreiro J., García J.L, et al.; Quimioterapia: efectos secundarios; Gac Med Bilbao 2012; 100: 69-74.
9. Rendón Macías Mario Enrique, Reyes Zepeda Nancy Carolina, et al; Tendencia mundial de la supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Revisión de las últimas cuatro décadas; Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(3):153-163
10. Stefan Daniela Cristina, Rodríguez-Galindo Carlos; Pediatric Hematology-Oncology in Countries with Limited Resources; Springer; NY; 2014; pp 73-90
11. Mulla Naima A Al, Aldeen Saad, Shafie Sittana, et al. ; Bacterial Bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy; Infection and Drug Resistance, Dove Press; Qatar; 2014: 7 pp 289-299
12. Feusner James H, Hastings A. Caroline et al; Supportive Care in Pediatric Oncology A practical Evidence-Based Approach; Springer; NY; 2015 pp 223-246
13. Cacciavillano Walter et. al.; Soporte Clínico Oncológico y Cuidados Paliativos en el Paciente Pediátrico; Instituto Nacional del Cáncer, 1ª edición, Buenos Aires; 2014; pp 33-54

14. Lehrnbecher Thomas, Phillips Robert, Alexander Sarah; Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation; J Clin Oncol 30; 2012; pp 4427-4438.
15. Oliveira Costa Patricia, Hallack Atta Elias, et al.; Infection with multidrugresistan gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes; Jornal de Pediatria, Rio J; 2015, 91; pp 435-441
16. Cornejo Juarez P., Vilar-Compte D., et al.; The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit; International Journal of Infectious diseases; 31 (2015); pp 31-34
17. Girmenia Corrado, Meichetti Francesco; Current Epidemiology and Prevention of Infectious Complications in Cancer Patients; European Oncology & Haematology; 2011; 7 (4); pp 270-277
18. Instituto Nacional de Salud Pública; Protocolo de la Atención para Leucemia Linfoblástica Aguda Guía Clínica y Esquema de tratamiento; INSP; Seguro Popular; 2014; pp1-31
19. Lopez Martínez Briceida, Alvazar-López Virginia et al.; Vigilancia institucional de la susceptibilidad antimicrobiana en patógenos de interés clínico; Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(3):222-229
20. Ting-Chi Yeh MD, Hsi Che Liu MD, et al; Severe Infections in Children With Acute Leukemia Undergoing Intensive Chemotherapy Can Successfully Be Prevented by Ciprofloxacin, Voriconazole, or Micafungin Prophylaxis; Cancer;

2014; pp 1255- 1261

21. Yacobovich Joanne, Tal Ben-Ami, Abdalla Tameemi, et al; Patient and Central Venous Catheter Related Risk Factors for Bloodstream Infections in Children Receiving Chemotherapy; *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:471–476.

22. Martinez Romero Roberto, Marquez Acosta Dinorah, et al;: Prevalencia y Resistencia antimicrobiana de microorganismos aislados en el Centro Oncológico Estatal del ISSEMYM; *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2013; 60 (4): 244-251



ANEXO I:

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS
PROTOCOLO DE INVESTIGACION
“SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA EN INFECCIONES BACTERIANAS SANGUINEAS EN PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA MIELOSUPRESORA”

1. EXPEDIENTE: _____
2. EDAD: _____
3. SEXO: F () M ()
4. LUGAR DE RESIDENCIA:
 - a. ESTADO:
5. DIAGNOSTICO ONCOLOGICO:
 - a. LMA/LLA
 - b. LNH
 - c. Enfermedad de Hodgkin
 - d. Neuroblastoma
 - e. Tumor de Wilms
 - f. Sarcoma Ewing
 - g. Tumores germinales
 - h. Rabdomiosarcoma
 - i. Histiocitosis
6. TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO MIELOSUPRESOR
 - a. MIELOSUPRESORA PROFUNDA SI
NO
 - b. MIELOSUPRESORA PARCIAL SI

NO

7. FASE DE TRATAMIENTO QUIMIOTERAPICO

- a. INDUCCION
- b. CONSOLIDACION
- c. MATENIMIENTO

8. ACCESO VASCULAR

PERIFERICO

CENTRAL

9. BACTERIAS AISLADAS:

- a. Staphylococcus coagulasa negativos
 - b. Staphylococcus aureus
 - c. Staphylococcus epidermidis
 - d. Staphylococcus Moniz ssp hominis
 - e. Staphylococcus warneri
 - f. Enterobacter cloacae complex
 - g. Enterobacter gergoviae
 - h. Enterococcus faecium
 - i. Escherichia coli
 - j. Klebsiella pneumoniae
 - k. Klebsiella oxytoca
 - l. Kocuria kristinae
 - m. Proteus mirabilis
 - n. Pseudomonas aeruginosa
 - o. Serratia marcescens
 - p. Citrobacter spp.
 - q. Acinetobacter haemolyticus
- Stenotrophomonas maltophilia

10. SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA

- a. TMP SMX
- b. Nitrofurantoina
- c. Bencilpenicilinas
- d. Ceftriaxona
- e. Cefepime
- f. Amikacina
- g. Gentamicina
- h. Imipenem
- i. Meropenem
- j. Ertapenem
- k. Ciprofloxacino
- l. Levofloxacino
- m. Moxifloxacino
- n. Vancomicina
- o. Linezolid
- p. Tigerciclina
- q. MDR