



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**ESPECTRO MICROBIOLÓGICO Y PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD EN
EPISODIOS DE BACTEREMIA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. ALMA MARIANA JAIMES VELEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

DRA. SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020



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.

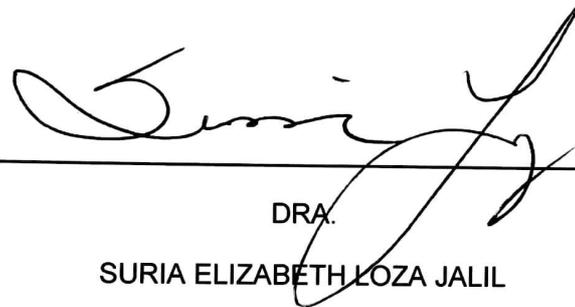


DRA.

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

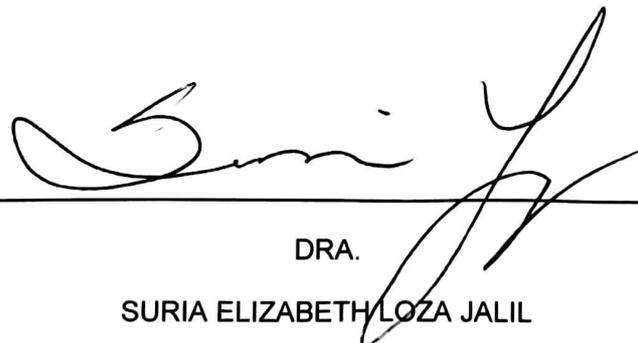




DRA.

SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

PROFESOR TITULAR CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA.

SURIA ELIZABETH LOZA JALIL

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Lunes, 29 de julio de 2019**

Dra. suria elizabeth loza jalil

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Espectro microbiológico y patrones de susceptibilidad en episodios de bacteremia en pacientes con neutropenia y fiebre** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-210

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INDICE

RESUMEN	2
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
OBJETIVOS	22
HIPOTESIS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
ASPECTOS ÉTICOS	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	35
CONCLUSIÓN	37
REFERENCIAS	38
ANEXOS	44

RESUMEN

Introducción

Las infecciones del torrente sanguíneo se encuentran entre las complicaciones más frecuentes en pacientes con cáncer que desarrollan neutropenia.

La fiebre se produce con frecuencia durante la neutropenia inducida por la quimioterapia: 10% a 50% de los pacientes con tumores sólidos y 80% de los pacientes con tumores malignos hematológicos. La bacteriemia se presenta en el 10% al 25% de todos los pacientes, y la mayoría de los episodios ocurren en el contexto de una neutropenia prolongada o profunda (conteo total de neutrófilos < 100 células/mm³).

En los últimos 40 años se ha producido una fluctuación sustancial en el espectro epidemiológico de los aislamientos del torrente sanguíneo obtenidos de pacientes neutropénicos febriles.

Así como en la última década, ha aumentado a nivel mundial la frecuencia de aislamiento con cepas resistentes a múltiples fármacos, por lo que es importante conocer la epidemiología local ya que esta es la base para la selección de la terapia antibiótica empírica apropiada.

Objetivo

Conocer la microbiología más frecuente aislada en los hemocultivos de pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre; así como los patrones de susceptibilidad de patógenos causantes de bacteriemia de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Material y Métodos

Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, descriptivo

Se recolecto por medio del expediente clínico datos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neutropenia y fiebre ingresados en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con hemocultivos positivos para cualquier microorganismo (bacterias gram negativas o positivas, hongos) durante el periodo comprendido de Enero 2018-Julio 2019.

Resultados

En nuestro estudio se encontró un predominio de Enterobacterias; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*; 30.1% y 19.4% del total de aislamientos, con poca frecuencia de desarrollo de *Pseudomonas aeruginosa* 1.9%. Contamos con un perfil de resistencia bajo para carbapenemicos, sin embargo en el caso de Enetobacterias contamos con una incidencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de entre un 42-51%.

Se encontró además una alta frecuencia de aislamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* (7.8%) especialmente asociada a bacteremia por dispositivo (catéter venoso central); por lo que consideramos evaluar en siguientes años si se trata de un fenómeno aislado o un microorganismo habitual en nuestra unidad.

Dentro de los aislamientos más frecuentes por gram positivos encontramos los estafilococos coagulasa negativa, con una alta resistencia a oxacilina, dichos microorganismos se encontraron especialmente asociados a infección de acceso venoso central.

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	Jaimes
Apellido materno	Vélez
Nombre (s)	Alma Mariana
Teléfono	55 26 54 25 35
e-mail	alma.m.jaimes.v@gmail.com
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Especialidad en Infectología
Número de cuenta	518218858
2. Datos del asesor	
Apellido paterno	Loza
Apellido materno	Jalil
Nombre (s)	Suria Elizabeth
Correo	suria_loza@yahoo.com
Teléfono	55 18 56 82 00
Cargo	Médico Adscrito Servicio de Infectología Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI " Dr. Bernardo G. Sepúlveda"
3. Datos de la Tesis	
Título	Espectro microbiológico y patrones de susceptibilidad en episodios de bacteremia en pacientes con neutropenia y fiebre
Número de páginas	42 páginas
Número de Registro	R-2019-3601-201

MARCO TEÓRICO

El manejo de pacientes hemato-oncológicos en la actualidad es un reto, debido a que se han adoptado protocolos de quimioterapia intensivos, así como el uso de agentes biológicos. Por lo tanto, incluso si la supervivencia general en esta población ha mejorado, nos enfrentamos con frecuencia a complicaciones infecciosas. **1**

La fiebre ocurre con frecuencia durante la neutropenia inducida por quimioterapia: entre el 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y hasta en 80% en el caso de neoplasias hematológicas.**2**

Las infecciones bacterianas en el torrente sanguíneo ocupan el primer lugar en términos de complicaciones infecciosas durante la neutropenia y la falta de respuesta inflamatoria hace que el choque séptico sea una causa importante de muerte en este contexto.**3**

La mayoría de los pacientes no tendrán un foco infeccioso documentado. Las infecciones documentadas clínicamente ocurren en un 20-30% de los episodios febriles, dentro de estos la bacteriemia se presenta en el 10% al 25% de todos los pacientes, y la mayoría de los episodios ocurren en el contexto de una neutropenia prolongada o profunda (<100 neutrófilos / mm³). **2**

El recuento bajo de granulocitos, el daño a mucosas y la presencia de catéteres venosos centrales (CVC) exponen a los pacientes al riesgo de infecciones bacterianas, especialmente poco después de la quimioterapia, mientras que la neutropenia prolongada es un factor de riesgo clásico para las enfermedades del por hongos. **1**

Estratificación de riesgo

La mayoría de los expertos consideran que los pacientes de alto riesgo son aquellos con neutropenia prolongada anticipada (>7 días) y profunda (ANC <100 células / mm³ después de la quimioterapia citotóxica), comorbilidades significativas; así como hipotensión, neumonía, dolor abdominal súbito, o alteraciones neurológicas. Dichos pacientes deben ser ingresados inicialmente en el hospital para terapia empírica parenteral. **2**

Para lo anterior se ha desarrollado una escala de riesgo que identifica con precisión a los pacientes con bajo riesgo de complicaciones y se puede usar para seleccionar pacientes para probar estrategias terapéuticas que pueden ser más convenientes o rentables. Por sus siglas en inglés se conoce como MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) en la cual un índice por arriba de 21 puntos identifica a pacientes de bajo riesgo que pueden ser evaluados de forma ambulatoria. **4**

La mortalidad por fiebre y neutropenia puede llegar al 10%, dependiendo de la población estudiada, y esta sigue siendo responsable de la mayoría de las muertes asociadas a la quimioterapia. **5**

Por ejemplo, en un estudio de cohorte realizado en un Hospital en Turquía se estratificó a los pacientes según la escala de MASCC encontrando una mortalidad acumulada del 33%, donde los factores de mayor impacto que predisponen a este desenlace son el puntaje en la escala de MASCC menor a 15 puntos ($p=0.0001$, OR=15.1, CI%95 4.5–50.7) y estancia en unidad de cuidados intensivos ($p=0.0002$, OR= 8.6, CI%95 1.101–68,157). **5**

Otro estudio validado en el contexto de neutropenia en pacientes con neoplasia sólida es la escala CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) la cual cuenta con 6 variables asociadas con complicaciones graves: el estado de rendimiento de la Eastern

Cooperative Oncology Group ≥ 2 (2 puntos), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1 punto), enfermedad cardiovascular crónica (1 punto), mucositis de grado ≥ 2 (Criterios de toxicidad comunes del Instituto Nacional del Cáncer; 1 punto), monocitos < 200 por μL (1 punto) e hiperglucemia inducida por estrés (2 puntos). Esta escala integra estos factores en un puntaje de 0 a 8, lo que clasifica a los pacientes en tres clases de pronóstico: bajo (0 puntos), intermedio (1 a 2 puntos) y alto riesgo (≥ 3 puntos). **6**

Factores de Riesgo

Un estudio prospectivo entre 2006-2015 en un centro de referencia hematológico en Barcelona, España encontró mediante un análisis univariado y multivariado como factores relacionados de forma independiente con infecciones del torrente sanguíneo (ITS) polimicrobianas en pacientes hemato-oncológicos: la colocación de prótesis biliar (OR 2.92; IC 95%, 1.52 ± 5.61), neutropenia (OR 2.2; IC 95%, 1.44 ± 3.35), terapia con corticosteroides (OR 1.48; IC 95%, 1.08 ± 2.03), colangitis (OR 2.17; IC 95% 1.11 ± 4.24) e infecciones abdominales (OR 2.48; IC 95%, 1.41 ± 4.34). Por el contrario, las infecciones del tracto urinario (OR 0.33; IC del 95%, 0.13 ± 0.85) y del tracto respiratorio (OR 0.25; IC del 95%, 0.09 ± 0.71) se identificaron como factores de bajo riesgo para PBSI. **7**

Factores de riesgo para ITS polimicrobianas 7

Características	ITS polimicrobiana n=194 (%)	ITS monomicrobiana n=1702 (%)	Valor de P	OR ajustado (95%) IC
Sexo (masculino)	122 (62.9)	1039 (61)	0.618	1 (.66 \pm 1.25)
Edad (años, mediana, rango)	61 (14 \pm 90)	60 (21 \pm 84)	0.71	1 (.99 \pm 1.02)
Prótesis biliar	31 (16)	82 (4.8)	<.001	2.92 (1.52 \pm 5.61)
Neutropenia (<500/mm ³)	104 (53.6)	766 (45)	0.023	2.2 (1.44 \pm 3.35)
Uso de corticoesteroides	83 (42.8)	609 (35.8)	0.056	1.48 (1.08 \pm 2.03)
Colangitis	39 (20.1)	149 (8.8)	<0.001	2.17 (1.11 \pm 4.24)

Otra infección abdominal	26 (13.4)	138 (8.1)	0.013	2.48 (1.41±4.34)
Enterocolitis neutropénica	11 (5.7)	45 (2.6)	0.018	1.88 (.93±3.82)
Infección perirectal	7 (3.6)	15 (.9)	0.005	3.87 (1.52±9.90)
Infección vías urinarias	5 (2.6)	198 (11.6)	<.001	.33(.13-.85)
Infección respiratoria	4 (2.1)	163 (9.6)	<.001	.25(.09-.71)
Relacionada a catéter	28 (14.4)	349 (20.5)	0.0431	.83(.52±1.32)

Microbiología

Existen estudios donde se han observado los cambios en los patrones de susceptibilidad a lo largo de los años en esta población:

Un estudio observacional de 1985 hasta 2002, con un total de 170 pacientes que fueron tratados en el área de hematología. Los organismos gram negativos fueron más frecuentes durante 1985-1996, sin embargo los microorganismos gram positivos fueron más frecuentes durante el periodo de 1997-2001. En particular, hubo mayor prevalencia de organismos gram positivos entre los pacientes con enfermedad hematológica que tenían neutropenia prolongada y el uso de catéteres permanentes. **8**

En un estudio de cohorte observacional donde se evaluaron las bacterias causantes y los factores de riesgo de mortalidad en pacientes febriles neutropénicos con infección del torrente sanguíneo. De los 420 episodios, solo 90 (21.4%) tuvieron infección en el torrente sanguíneo; los estafilococos coagulasa negativos fueron los aislamientos más comunes en general (33.7%). **5**

Otro estudio de tipo retrospectivo realizado en el Departamento de Hematología de Rui Jin, Shanghái encontró que en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas la mayoría de las bacteremias correspondían a un germen gram negativo (70.3%), seguidas de gram positivas (26.9%) y fúngicas (2.8%). En este mismo

estudio se encontró la mayor resistencia en el grupo de las bacterias gram negativas, principalmente *Escherichia coli* (9/36, 25%) y *Klebsiella pneumoniae* (6/24, 25%). **9.**

Lo anterior contrasta con un estudio descriptivo realizado en una Universidad de Karachi, Pakistan donde se encontró que 18% de los hemocultivos tomados en el caso de neutropenia y fiebre eran positivos, siendo la mayoría aislamientos de gram positivos (53%), seguidos de gram negativos (42%) y fúngicos (4%) **10.**

Una de las fuentes de bacteremia de mayor preocupación en el contexto del paciente hospitalizado hemato-oncológico es la infección de accesos venosos centrales. En un estudio realizado entre 2009-2012 por la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN, E.U.A) se encontró que 90.1% de las infecciones eran monomicrobianas, de las cuales 57.5% correspondían a gram positivos, 35.1% a gram negativos y 7% fúngicas de las cuales 90.8% eran por causadas por *Candida spp.* **11**

Microorganismos frecuentemente aislados en infección asociada a catéter en pacientes con neutropenia febril. 11

Organismo	Oncológico		No oncológico	
	No.	%	No.	%
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativo	870	16.9	2301	16.9
<i>Escherichia coli</i>	607	11.8	494	3.6
<i>Enterococcus faecium</i>	588	11.4	1090	8.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	518	10.0	1685	12.4
<i>Klebsiella pneumoniae/oxytoca</i>	464	9.0	1070	7.9
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	291	5.6	99	0.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	279	5.4	517	3.8
<i>Candida spp.</i> no albicans	228	4.4	1253	9.2
<i>E. faecalis</i>	214	4.2	1204	8.9
<i>Enterobacter spp.</i>	161	3.1	681	5.0
<i>Enterococcus spp.</i>	125	2.4	312	2.3

<i>Streptococcus spp.</i>	124	2.4	144	1.1
<i>Candida albicans</i>	106	2.1	941	6.9
<i>Stenotrophomonas spp.</i>	61	1.2	129	1.0
<i>Serratia spp.</i>	39	0.8	352	2.6
Otros	487	9.4	1336	9.8

Resistencia antimicrobiana

En la última década, ha aumentado a nivel mundial el número de cepas resistentes a múltiples fármacos y numerosas iniciativas han intentado llamar la atención pública sobre el hecho de que hay bacterias contra las cuales existen pocos o ningún antibiótico activo. El acrónimo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*) resume los patógenos con mayor riesgo de resistencia a nivel nosocomial. **1**

La resistencia a los antimicrobianos se reporta de acuerdo con las concentraciones mínimas inhibitorias recomendados por el Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) y por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). **1**

En general, las bacterias gram negativas (GN) se definen como multidrogo resistentes (MDR) cuando una cepa no es susceptible a al menos 3 de las siguientes categorías de antimicrobianos: penicilinas antipseudomónicas, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos o quinolonas.

Entre los Gram-positivos (GP), los estafilococos resistentes a la meticilina y los enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) generalmente se consideran patógenos MDR. **1**

En un estudio retrospectivo realizado en Líbano por *Moghnieh et. al.* encontró que el uso de antibióticos como cefalosporinas de tercera/cuarta generación, piperacilina/tazobactam

y carbapenemicos por más de 4 días previos al episodio de bacteremia se asoció con emergencia de organismos multidrogoresistentes en hemocultivos de pacientes con neutropenia y fiebre. **12**

En el estudio citado previamente realizado por Isaac See y colaboradores se encontró mayor proporción de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas y *E. faecium* resistente a vancomicina en comparación con pacientes no-oncológicos. (n=5162) **11**

Patrón de susceptibilidad de microorganismos aislados en infecciones asociadas a catéter central en oncología. Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN), 2009–2012. 11

Microorganismo, tipo de resistencia	Porcentaje de resistencia (%)	No. de aislamientos reportados
S. aureus • Oxacilina	• 45.6	518
E. faecium • Vancomicina	• 82.5	588
E. faecalis • Vancomicina	• 8.8	214
K. pneumoniae/oxytoca • BLEE* • FQ+ • Carbapenemicos • MDR	• 13.3 • 10.9 • 4.6 • 7.1	464
E. coli • BLEE* • FQ+ • Carbapenemicos • MDR	• 19 • 56.5 • 0.4 • 11.7	607
Enterobacter spp. • BLEE • Carbapenemicos • MDR	• 36.2 • 3.8 • 7.7	161
Pseudomonas aeruginosa • Aminoglucósidos • BLEE • FQ • Carbapenemicos • Piperacilina/tazobactam • MDR	• 8.1 • 14.3 • 25.1 • 19.6 • 7.7 • 9.7	279
Candida albicans • Fluconazol	• 6.7	106

Candida spp. no albicans • Fluconazol	• 24.2	228
--	--------	-----

Es alarmante la emergencia de bacterias resistentes en los servicios hospitalarios, sobretodo en nuestra población a estudiar ya que por su padecimiento neoplásico y los tratamientos empleados para combatirlo son especialmente susceptibles a bacteremias, así como a una mortalidad elevada por estas complicaciones infecciosas. Debido a la variabilidad encontrada en la literatura es importante conocer la microbiología local y con esto tener algoritmos de tratamiento definidos de acuerdo a esta como parte de un programa de vigilancia y control de uso de antibióticos.

Tratamiento

Los pacientes de alto riesgo requieren hospitalización e inicio de tratamiento antibiótico intravenoso empírico; se recomienda monoterapia con un agente betalactámico anti-pseudomonas, como ceftazidima, cefepime, piperacilina tazobactam o carbapenémicos (meropenem o imipenem-cilastatina). Se pueden agregar al régimen inicial otros antimicrobianos (aminoglucósidos, fluoroquinolonas y / o vancomicina) para el manejo de las complicaciones (Ej., hipotensión, neumonía) o si se sospecha o demuestra resistencia a los antimicrobianos de primera línea. **2**

En muchos centros, las enterobacterias ya no son susceptibles a las cefalosporinas y, en casos extremos, la falta de fármacos activos contra los bacilos gram negativos resistentes a carbapenémicos ha obligado a los médicos a elegir terapias combinadas basadas en moléculas antiguas, frecuentemente tóxicas, como las polimixinas. Lo anterior aumenta los costos de atención médica que se incrementan en el caso de

infecciones con bacterias resistentes debido a la hospitalización prolongada y los costosos tratamientos con antibióticos. **1**

Una revisión sistemática comparó la efectividad y seguridad del uso de beta-lactámicos anti-pseudomonas (cefepime, ceftazidima, piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina, meropenem) como monoterapia empírica en fiebre y neutropenia. Se comparó la efectividad de los antimicrobianos comentados tomando como referencia imipenem/cilastatina, ya que este es el que mostro el mejor resultado primario entre cinco guías de medicamentos sugeridos. En un análisis de subgrupos que excluyó los estudios con antibióticos adicionales, la ceftazidima se relacionó con la menor tasa de éxito del tratamiento (OR 0.70; IC del 95%: 0.53 a 0.93, $p = 0.018$) en comparación con los otros betalactámicos. **13**

El riesgo de muerte por cualquier causa se evaluó en 31 estudios controlados aleatorizados con 6528 sujetos, de los cuales 341 habían muerto por cualquier causa. Según el análisis de este metanálisis, las probabilidades de muerte por todas las causas fueron menores en el brazo de Imipenem / cilastatina. Por otro lado cefepime (OR 2.05, 1.11-3.78, $P = 0.029$) y Cefozopran (OR 3.67, IC 95% 1.28-10.52, $P = 0.021$) se relacionaron con un mayor riesgo de muerte por todas las causas. **13**

Otra revisión sistematizada realizada por el grupo Cochrane busco comparar la monoterapia con betalactámicos versus el tratamiento combinado con betalactámicos y aminoglucósidos para pacientes con cáncer con fiebre y neutropenia. Dentro de los resultados alcanzados se observó que la mortalidad relacionada con el proceso infeccioso fue significativamente menor con la monoterapia (RR 0.80; IC del 95%: 0.64 a 0.99). **14**

El fracaso al tratamiento fue significativamente más frecuente con la monoterapia en los ensayos que compararon el mismo betalactámico (RR 1.11, IC 95% 1.02-1.20). Las

superinfecciones bacterianas se produjeron con la misma frecuencia, y las superinfecciones por hongos fueron más comunes con la terapia de combinación. **14**

Aunque existe poca evidencia, algunos de los factores que se consideran responsables del cambio hacia una mayor incidencia de infección por patógenos gram positivos incluyen los siguientes: mucositis oral asociada con agentes quimioterapéuticos cada vez más potentes, como el arabinosido de citosina; neutropenia profunda y prolongada; aumento del uso de catéteres intravasculares permanentes, fluoroquinolonas y trimetoprim sulfametoxazol como profilaxis; y uso de antiácidos y bloqueadores de histamina. **8**

En cuanto al tratamiento dirigido para bacterias gram positivas resistentes en el contexto de neutropenia y fiebre contamos con un metanálisis donde se evaluó la efectividad del uso de glucopéptidos como parte de la terapia empírica inicial.

Como resultado se encontró que la adición de un glucopéptido al tratamiento empírico se asoció con un mejor éxito del tratamiento sin modificación del régimen inicial (1812 episodios, OR = 1.63, IC 95% 1.17–2.28). Por el contrario, cuando se excluyeron los pacientes con bacteriemia, el éxito del tratamiento sin modificación del régimen inicial no fue diferente entre los dos grupos (1655 episodios, OR= 1.12, IC 0.92–1.36). **15**

No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre los grupos que recibieron un glucopéptido como parte del régimen empírico contra los que no lo recibieron (1073 pacientes, modelo de efectos fijos, OR 0.67, IC 0.42–1.05). **15**

Con lo anterior contamos con dos estrategias de tratamiento:

1. Comenzar un antibiótico que cubre la mayoría de las *Enterobacterias* y *P. aeruginosa*, pero no las cepas productoras de BLEE o MDR. Luego, si la fiebre persiste o si las condiciones clínicas se deterioran, se agregan otros antibióticos y / o el régimen se cambia a betalactámicos de espectro más amplio, como un carbapenémico.
2. La administración inicial de un régimen, que consiste en un solo fármaco, como carbapenémico, o una combinación de antibióticos, que es activa contra las bacterias resistentes más probables. Luego, 72 a 96 horas más tarde, el tratamiento se reevalúa y, si los patógenos resistentes no se aíslan, se reduce a una terapia de espectro más simple o más estrecho. La principal ventaja de este enfoque es que en el caso de que la infección sea causada por una cepa resistente, se proporciona una cobertura inicial adecuada, incluso antes de que se disponga de aislamiento microbiológico, lo que posiblemente reduzca la mortalidad. Su principal limitación es el uso rutinario y con frecuencia innecesario, de medicamentos de amplio espectro como los carbapenémicos, o de una terapia de combinación con agentes nefrotóxicos como los aminoglucósidos o la vancomicina. Esto podría tener consecuencias importantes en términos de efectos secundarios, costo y presión excesiva de antibióticos. **1, 16**

Otras consideraciones en el manejo de bacteremia en pacientes con neutropenia y fiebre

Accesos venosos centrales

Como parte del tratamiento eficaz, los accesos venosos centrales (AVC) deben eliminarse cuando se detecta una infección asociada con aislamiento de ciertas bacterias u hongos, como *S. aureus*, *P. aeruginosa* o *Candida ssp.* En algunas publicaciones además se

considera el mismo manejo cuando se cuenta con gérmenes MDR como *Acinetobacter spp.* y *E. faecium*. **17**

La extirpación del ACV también es aconsejable en caso de inestabilidad hemodinámica, infecciones en la del túnel o puerto, endocarditis, trombosis séptica y si los hemocultivos siguen positivos después de 72 horas de inicio de tratamiento apropiado. **17**

Duración de tratamiento

La duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes neutropénicos es un tema a discusión. En particular, en el caso de pacientes tratados de forma empírica y sin foco identificado clínica o microbiológicamente. **16**

No se han realizado estudios prospectivos sobre la duración adecuada de la terapia antimicrobiana en pacientes neutropénicos estables con defervescencia y adecuada respuesta clínica, con cifras de neutrofilos persistentemente bajas. Por lo que la continuación del tratamiento antibiótico empírico en este tipo de escenarios ha sido cuestionada en varios estudios. **16, 18**

Los desafíos de la administración antimicrobiana en una era de resistencia global a múltiples fármacos y la falta de desarrollo de nuevos antimicrobianos de amplio espectro motivaron la recomendación de acortar drásticamente la administración de antibióticos en pacientes neutropénicos con buena respuesta al tratamiento. **16**

En pacientes con neutropenia persistente, la terapia empírica puede interrumpirse, pero no antes de 7 días después del inicio de la defervescencia estable (sin el uso de agentes antipiréticos) y solo en ausencia de signos clínicos o síntomas de infección. En este contexto, se puede considerar una re-institución de profilaxis antibacteriana sistémica. **16.**

En el caso de la recuperación hematopoyética a un recuento de neutrófilos de $> 500 / \mu\text{l}$, la terapia antimicrobiana empírica puede interrumpirse de forma segura después de 2 días de defervescencia en pacientes clínicamente estables. **17**

Profilaxis

El aumento universal de bacterias resistentes en pacientes hemato-oncológicos tiene consecuencias importantes para la elección de una profilaxis eficaz. **1**

De acuerdo con guías internacionales se recomienda profilaxis con fluoroquinolonas para reducir la tasa de incidencia de infecciones por traslación de bacterias en el tracto gastrointestinal. la administración de profilaxis antibacteriana primaria con una fluoroquinolona está recomendada por la mayoría de los expertos para pacientes de alto riesgo tratados con quimioterapia y neutropenia anticipada por más de 7 días, incluidos los receptores alogénicos de células hematopoyéticas. **19**

En un ensayo clínico, con 760 pacientes adultos con cáncer y neutropenia inducida por quimioterapia estos fueron asignados al azar a la administración de levofloxacino versus placebo. La mortalidad y la tolerabilidad fueron similares en ambos grupos, mientras que los pacientes en el brazo de levofloxacino tuvieron menos probabilidades de desarrollar una infección bacteriana documentada microbiológicamente, así como menos episodios de bacteremia. **20**

En un metaanálisis reciente de 2 ensayos clínicos aleatorios y 12 estudios observacionales realizados entre 2006 y 2014, la profilaxis antibacteriana primaria con una fluoroquinolona no se asoció con un beneficio de supervivencia, aunque se demostró una asociación con tasas más bajas de episodios de bacteremia. **19**

La mayoría de los centros de trasplante usan una fluoroquinolona con actividad anti-pseudomonas aeruginosa (ciprofloxacino o levofloxacino) para la profilaxis antibacteriana

primaria. El levofloxacin tiene un perfil antibacteriano más amplio, que incluye cocos grampositivos, como las especies de *Streptococcus* del grupo viridans. A pesar de que se han informado infecciones de avance en pacientes que reciben profilaxis con fluoroquinolonas, no se recomienda agregar un agente antibacteriano (es decir, amoxicilina o vancomicina) a una fluoroquinolona para mejorar la cobertura de grampositivos. Sin embargo se ha cuestionado el beneficio de la profilaxis con fluoroquinolonas en centros con altas tasas de resistencia a estas por lo que la selección de profilaxis antibacteriana debe basarse en la epidemiología local. **1, 21,22**

Las infecciones invasivas por hongos filamentosos son las infecciones fúngicas son más frecuentes y relevantes en pacientes con trasplante de médula ósea debido a su alta morbi-mortalidad.

El fluconazol ha sido el pilar de la profilaxis antifúngica primaria en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia, así como en receptores de trasplante de médula ósea, las ventajas de este medicamento incluyen su facilidad de administración, interacciones medicamentosas predecibles y un perfil benigno de efectos secundarios. **21**

En los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, la administración de profilaxis con fluconazol se asoció con una incidencia significativamente más baja de candidemia y una mejor supervivencia general en receptores de células hematopoyéticas (allogénicos y autólogos) . **23** Dentro de las desventajas del uso de fluconazol encontramos que no tiene actividad contra *Candida krusei*, ni contra hongos filamentosos, incluidas las especies de *Aspergillus*. Además, se ha informado de un aumento de la resistencia al fluconazol entre las cepas de *Candida glabrata*. Para los pacientes con mayor riesgo de infecciones diseminadas o colonizados con especies de *Candida* resistentes al fluconazol, se debe de considerar cambiar la profilaxis por azoles activos contra estos hongos filamentosos o por equinocandinas, según sea el caso. **24**

El voriconazol se comparó con el fluconazol como profilaxis antifúngica en receptores de trasplantes alogénicos entre el día 0 y 100 post-trasplante en un ensayo clínico aleatorizado prospectivo multicéntrico. Aunque hubo una tendencia a menos infecciones por especies de *Aspergillus* en el brazo de voriconazol, no hubo diferencias significativas en cuanto al beneficio en términos de supervivencia libre de hongos, incidencia de infecciones invasivas o uso de tratamiento antifúngico empírico.**25**

El posaconazol y el isavuconazol no se han estudiado como profilaxis antifúngica en esta población en particular. A pesar de la falta de datos sólidos, la profilaxis antifúngica pre-injerto con voriconazol o posaconazol se usa en varios centros de trasplantes considerando su amplio espectro de actividad, particularmente en pacientes con mayor riesgo de infecciones por hongos filamentosos, como aquellos con neutropenia profunda prolongada (por ejemplo, receptores de trasplante de células de cordón umbilical) o con un diagnóstico de infección fúngica invasiva previo al trasplante. **19**

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con neoplasia hematológica que se encuentran en periodos de neutropenia profunda se encuentran con mayor riesgo de bacteremia. Al contar con la prevalencia, tipo de microorganismos (bacterias, hongos) y patrones de susceptibilidad aislados con mayor frecuencia en nuestra cede será posible contar con tratamientos empíricos adecuados con lo que se espera disminuir la mortalidad, así como disminuir la presión para desarrollo de bacterias multiresistentes con el uso de antibióticos de amplio espectro.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección del torrente sanguíneo es una complicación frecuente en pacientes con cáncer. En nuestra UMAE no se conoce la prevalencia, ni la caracterización fenotípica de los patógenos aislados con mayor frecuencia en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril. Los cambios en la epidemiología de estas infecciones muestran una rápida evolución encontrando mayor prevalencia de organismos resistentes a esquemas habituales, por lo que se planea con base a los resultados del estudio realizar una estrategia de tratamiento adecuado para la unidad hospitalaria.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la microbiología más frecuente aislada en los hemocultivos de pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre; así como los patrones de susceptibilidad de patógenos causantes de bacteriemia de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Objetivos específicos

1. Evaluar el uso de profilaxis antimicrobiana con apego a las guías internacionales en pacientes con neutropenia y fiebre
2. Identificar si los esquemas antibióticos empíricos más usados en los pacientes con neutropenia y fiebre son adecuados según la microbiología local
3. Proponer un esquema empírico adecuado para los pacientes con neutropenia y fiebre según la microbiología local en caso de que estos sean inapropiados.

HIPÓTESIS

Existe mayor prevalencia de microorganismos resistentes aislados en bacteremias de pacientes con neutropenia y fiebre.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo

Población y muestra: Se recolectaron datos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neutropenia y fiebre ingresados en la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con hemocultivos positivos para cualquier microorganismo (bacterias gram negativas o positivas, hongos) durante el periodo comprendido de Enero 2018-Julio 2019.

Criterios de selección: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neutropenia y fiebre con hemocultivos positivos para cualquier tipo de microorganismo (bacterias gram negativas o positivas, hongos) con identificación en sistema VITEK 2.

Inclusión:

1. Diagnóstico de neutropenia y fiebre en expediente clínico
2. Hemocultivo con crecimiento de bacterias gram positivas, negativas u hongos

Exclusión:

1. Pacientes con neutropenia (neutrófilos <1500 células/mm³) sin fiebre
2. Hemocultivos sin desarrollo de microorganismos
3. Falta de información en expediente clínico

Variables

-Diagnostico hematológico

- Definición conceptual: Enfermedad maligna de la médula ósea

- Definición operativa: Enfermedad hematológica maligna (leucemia, linfoma, mielodisplasia)
- Tipo de variable: Cualitativa nominal
- Diagnostico asentado en expediente clínico por servicio Hematología

-Duración de neutropenia:

- Definición conceptual: La neutropenia se refiere a una disminución en los neutrófilos circulantes, que para los adultos corresponde a <1500 células /mm³ en la mayoría de los laboratorios clínicos.
- Definición operativa: Días transcurridos desde detección de cuenta de neutrófilos menor a 1500 células/mm³ durante hospitalización
- Tipo de variable: Cuantitativa continua
- Unidad de medición: Días

Días de estancia hospitalaria

- Definición conceptual: Permanencia durante cierto tiempo en un lugar determinado (hospital).
- Definición operativa: Duración de estancia dentro del hospital.
- Tipo de variable: Cuantitativa continúa.
- Unidad de medición: Días

Tipo de microorganismo aislado

- Definición conceptual: Organismo unicelular heterogéneo que puede ser visualizado únicamente por medio de microscopio.

- Definición operativa: Organismo unicelular heterogéneo que puede ser visualizado únicamente por medio de microscopio (bacterias, hongos) aislado en sangre
- Tipo de variable: Cualitativa nominal
- Unidad de medición: Bacterias gram negativas, bacterias gram positivas, hongos

Resistencia bacteriana

- Definición conceptual: Acción por la cual los microorganismos, (bacterias, hongos, etc.) sufren cambios que hacen que los medicamentos utilizados para su erradicación dejen de ser eficaces.
- Definición operativa: Perfil de susceptibilidad en antibiograma de los microorganismos que refleja resistencia a antimicrobianos habituales.
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- Unidad de medición: Sí/No

Foco infeccioso identificado

- Definición conceptual: Infección localizada a un sitio en específico (pulmonar, vías urinarias, abdominal)
- Definición operativa: Diagnostico asentado en expediente clínico de infección localizada a un sitio específico con bacteremia secundaria.
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- Unidad de medición: Sí/No

Complicaciones

- Definición conceptual: Presencia de fenómenos que agravan el síndrome infeccioso inicial.

- Definición operativa: Presencia de fenómenos que agravan el síndrome infeccioso inicial (endocarditis, absceso hepático, esplénico)
- Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- Unidad de medición: Sí/No

Procedimiento

Se realizó revisión de expedientes del servicio de Hematología en el periodo comprendido de Enero 2018- Julio 2019 de los pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre. Posteriormente se evaluó si existe correlación temporal con el diagnóstico y el número de hemocultivos positivos por medio del sistema VITEK 2 del Laboratorio de Microbiología la UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Procesamiento de datos y aspectos estadísticos

La información obtenida con base en las variables a evaluadas se registró en una base de datos digital Microsoft Excel.

Se midió la prevalencia de hemocultivos positivos en pacientes con neutropenia y fiebre, reportando los resultados en porcentaje de positivos en total, así como subdivisión por microorganismo.

ASPECTOS ÉTICOS

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17 fracción II se define este proyecto como: Investigación sin riesgo ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

El estudio cumple con consentimiento informado adecuado para reclutamiento de pacientes.

Con base en la declaración de Helsinki se garantizara la confidencialidad de la información recolectada por medio de números subsecuentes que no tengan relación con los identificadores de seguridad social de los pacientes.

Nuestro estudio es de tipo observacional, descriptivo y corresponde a una población vulnerable (inmunocompromiso), por lo que con los resultados de la investigación esperamos afectar de forma positiva el desenlace de las complicaciones infecciosas que sufre esta población durante la estancia hospitalaria. Por lo anterior esperamos un mínimo de riesgo a cambio de un gran beneficio que impacte en la morbi-mortalidad de los pacientes en un futuro.

El estudio no cuenta con una fuente de financiamiento externa por lo que no existe conflicto de interés con respecto a la interpretación de resultados del estudio.

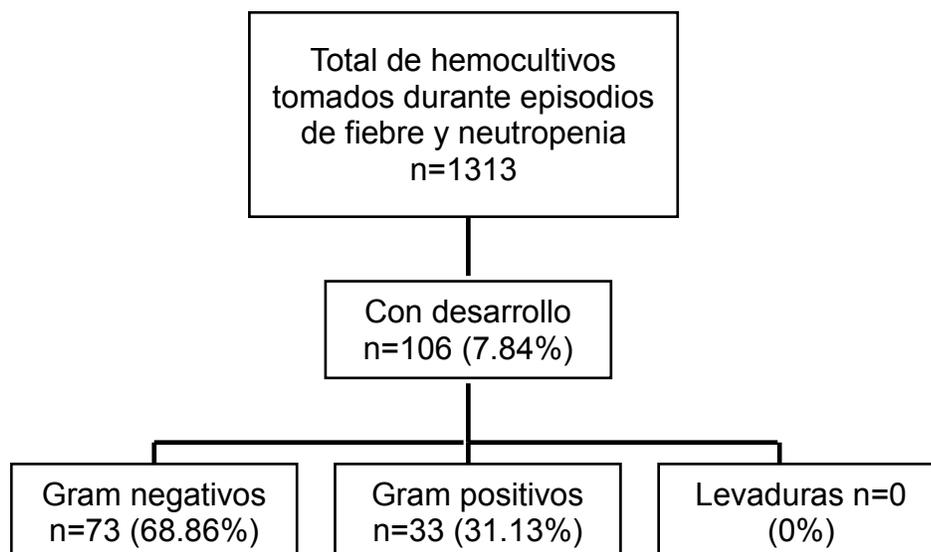
Este estudio ayudara a reconocer cuales son los microorganismos aislados con mayor frecuencia y sus patrones de resistencia para realizar guías de tratamiento empírico en la unidad, así como evaluar si el esquema de profilaxis actualmente usado es adecuado para la población estudiada y con esto disminuir los efectos adversos de los antimicrobianos a largo plazo.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de Enero 2018 a Julio 2019 se tomaron un total de 1313 hemocultivos en pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre detectando positivos por el sistema automatizado 143, de los cuales únicamente 103 tuvieron crecimiento bacteriano con lo cual estimamos un 7.84% de obtener un aislamiento microbiológico en los episodios de neutropenia febril.

En cuanto a la distribución de tipos de microorganismos encontramos que predominan las bacterias gram negativas con un 68.86% de los aislamientos, contrastando con la presencia de gram positivos en un 31.13%, así como cabe mencionar que no se encontró crecimiento de hongos en ningún hemocultivo en la población evaluada durante este periodo. **(Figura 1)**

Figura 1. Frecuencia de aislamiento microbiológico en episodios de neutropenia y fiebre



Se encontró un discreto predominio del sexo femenino (53.4%), con una edad media de 38.7 (+/- 18.1) años. **Tabla 1.** Dentro de los diagnósticos hematológicos de base el de mayor prevalencia fue la leucemia linfocítica aguda (48.1%) y con distribuciones similares la leucemia mieloide aguda (25.3%) y aquellos pacientes con trasplante de células hematopoyéticas (22.8%), con otros desordenes hematológicos con mucha menor prevalencia. **Tabla 1** En general la mayoría de la población se encontró sin comorbilidades asociadas (88.6%) **Tabla 1.**

Tabla 1. Características demográficas

Total de episodios con aislamiento microbiológico	N=103
Sexo (F)	55 (53.4%)
Edad	38.7 +/- 18.1 años
Diagnostico hematológico	
• LLA	45 (43.7%)
• LMA	26 (25.2%)
• TPH	22 (21.4%)
• anemia aplasica	4 (3.9%)
• SMD	3 (2.9%)
• LMC	2 (1.9%)
• LNH	1 (1%)
Días de neutropenia	15.3
Comorbilidades	
• Ninguna	• 93 (90.3%)
• Diabetes mellitus 2	• 5 (4.9%)
• Esclerosis múltiple	• 2 (1.9%)
• LES	• 1 (1%)
• Amiliodosis sistémica	• 1(1%)
• Hepatopatía crónica	• 1(1%)
Foco infeccioso identificado	
• Asociado a catéter	• 50%
• No identificado	• 36%
• Urinario	• 7 %
• Abdominal	• 4%
• Neumonía	• 2%
Apego a Guías de tratamiento	56.3%

En cuanto a la identificación de un foco infeccioso se encontró una asociación predominante con el uso de accesos venosos centrales (50.6%), así como fiebre sin un foco identificado en 38% de los casos. **Tabla 1**

Se evaluó si el tratamiento empírico inicial era coherente con lo indicado en las guías internacionales, encontrando un apego a las mismas del 59.5%. **Tabla 1**

Otro aspecto de interés evaluado fue el tiempo de crecimiento bacteriano encontrando que en el caso de gram negativos tiene una media de crecimiento más rápida (10 horas vs 19.5 horas)

Tabla 2. Frecuencia de microorganismos aislados en hemocultivos

Patógeno	No.	% del Total
<i>E. coli</i>	31	30.1%
<i>K. pneumoniae</i>	20	19.4%
<i>S. epidermidis</i>	16	15.5%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	7.8%
<i>S. hominis</i>	6	5.8%
<i>S. aureus</i>	5	4.9%
<i>Citrobacter freundii</i>	3	2.9%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1.9%
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	2	1.9%
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	1%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1%
<i>Kocuria varians</i>	1	1%
<i>Salmonella sp.</i>	1	1%
<i>S. haemolyticus</i>	1	1%
<i>Kocuria kristinae</i>	1	1%

Al evaluar de forma separada por tinción de gram los microorganismos encontramos que en el caso de los gram negativos los aislamientos más comunes fueron por enterobacterias predominantemente *Escherichia coli* con 31 cepas y *Klebsiella pneumoniae* con 20 cepas. Cabe resaltar que en el año evaluado se encontró una alta prevalencia de *Stenotrophomonas maltophilia* (7.8%), siendo de importancia que este microorganismo es intrínsecamente resistente a la mayoría de los betalactámicos. **(Tabla 2)**

En cuanto a los espectros de resistencia de los organismos gram negativos encontramos en general susceptibilidad conservada para los carbapenémicos (88-100%), excepto para aquellos organismos con resistencia intrínseca. **Tabla 3.**

En el caso de las enterobacterias, se encontró susceptibilidad de únicamente el 42-51% a cefalosporinas de tercera generación según el microorganismo evaluado. **Tabla 3**

Tabla 3. Bacterias Gram negativas aisladas y patrones de resistencia

Patógeno	Numero de cepas	Sensible cefalosporinas	Sensible a fluoroquinolonas	Sensible piperacilina/tazobactam	Sensible carbapenémicos
<i>Escherichia coli</i>	31	42%	23%	68%	92%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	51%	54%	78%	88%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	8	S/S	S/S	R/I	R/I
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	90%	89%	89%	90%
<i>Citrobacter freundii</i>	3	100%	S/S	100%	100%
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	2	100%	100%	100%	100%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	100%	100%	100%	100%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0%	0%	0%	0%
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	S/S	S/S	S/S	S/S
<i>Salmonella</i>	1	100%	100%	N/A	N/A
<i>Rhizobium radiobacter</i>	1	S/S	S/S	S/S	S/S

S/S (sin sensibilidad reportada);R/I (Resistencia intrínseca); N/A (no aplica)

En el grupo de hemocultivos con crecimiento de gram positivos encontramos un predominio de estafilococos coagulasa negativo (*S. epidermidis*, *S. hominis* y *S. haemolyticus*) componiendo en conjunto un 56.6% de este grupo. Así mismo se observó que dicho grupo presenta poca o nula susceptibilidad a la oxacilina, a diferencia de los

aislamientos de *Staphylococcus aureus* donde se encontró con sensibilidad a oxacilina, aunque en número de cepas aisladas fue pequeño (5 cepas, 16.7% de aislamientos)

(Tabla 4)

Tabla 4. Bacterias Gram positivas aisladas y patrones de resistencia

Patógeno	Cepas	Sensible a oxacilina	Sensible a vancomicina
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16 (33.3%)	43.8%	100%
<i>Staphylococcus hominis</i>	6 (20%)	0%	100%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (16.7%)	100%	100%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (3.3%)	0%	100%
<i>Kocuria kristinae</i>	1 (3.3%)	S/S	S/S
<i>Kocuria varians</i>	1 (3.3%)	S/S	S/S

En el grupo de hemocultivos con crecimiento de gram positivos encontramos un predominio de estafilococos coagulasa negativo (*S. epidermidis*, *S. hominis* y *S. haemolyticus*) componiendo en conjunto un 56.6% de este grupo. Así mismo se observó que dicho grupo presenta poca o nula susceptibilidad a la oxacilina, a diferencia de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* donde se encontró con sensibilidad a oxacilina, aunque en número de cepas aisladas fue pequeño (5 cepas, 16.7% de aislamientos)

(Tabla 4)

Figura 2.

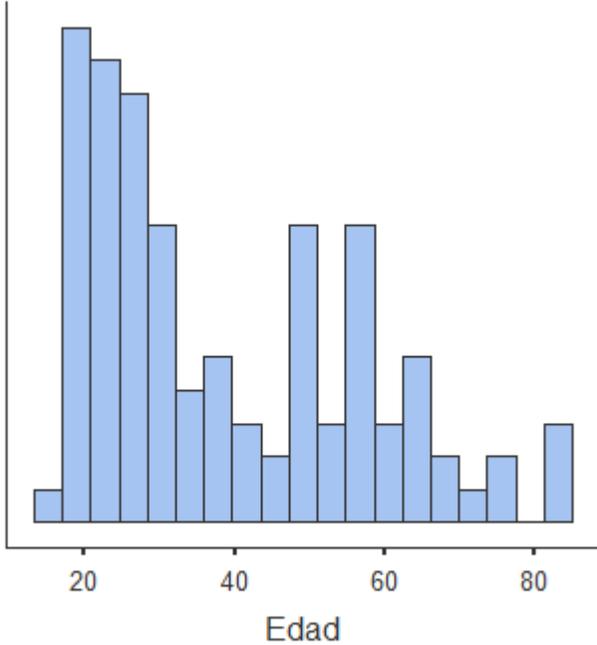
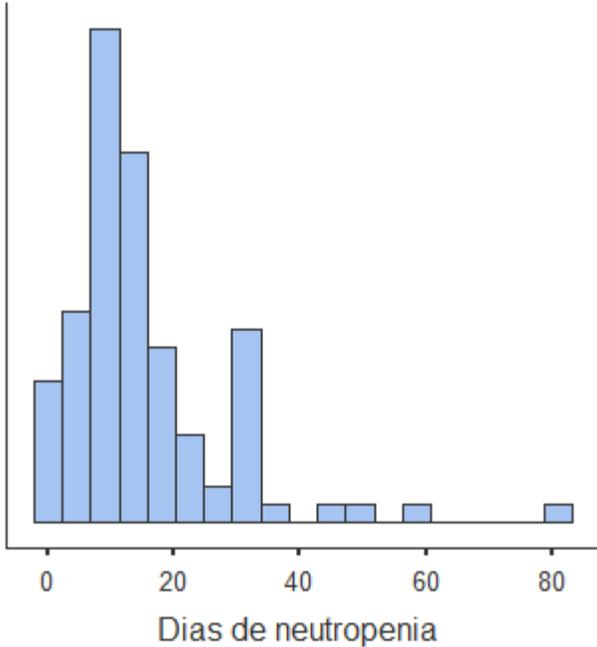


Figura 3.



DISCUSIÓN

La identificación de la microbiología local es de vital importancia para el establecimiento de guías para tratamiento empírico en poblaciones de riesgo. Como ya se estableció en los antecedentes de este trabajo el predominio de bacterias gram negativas o positivas es muy variable y depende de factores epidemiológicos propios de cada centro. En nuestro estudio se encuentra un predominio de Enterobacterias; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*; 30.1% y 19.4% del total de aislamientos, así como contamos con un perfil de resistencia a carbapenémicos bajo por lo que esta puede ser aún una opción viable de tratamiento en nuestro medio.

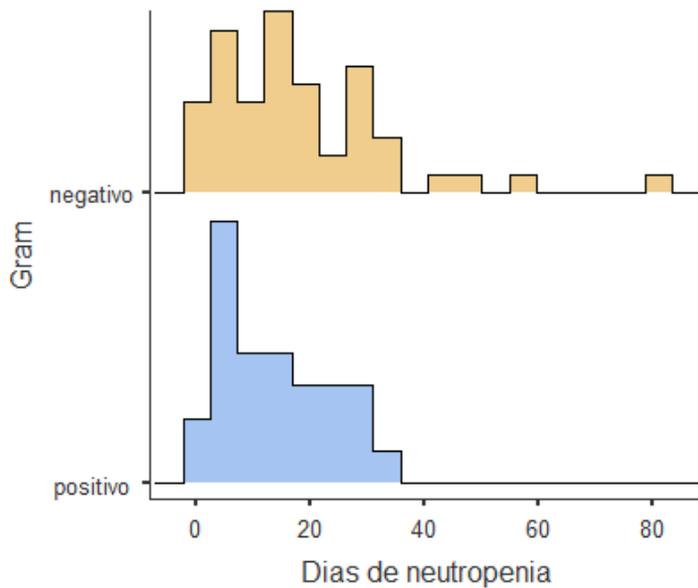
Dentro de las guías internacionales se recomienda el uso de antimicrobianos con espectro anti-pseudomonas, sin embargo en lo observado en nuestro centro encontramos una prevalencia baja de este microorganismo, por lo que sería apropiado extender la vigilancia en la UMAE para evaluar si existe variabilidad en el tiempo en cuanto a la frecuencia de bacteremia por *Pseudomonas aeruginosa*. En nuestro estudio la frecuencia de aislamiento en hemocultivos de *Pseudomonas aeruginosa* es bajo (1.9%) y las cepas aisladas conservan susceptibilidad a fluoroquinolonas, cefalosporinas de cuarta generación, ureido-penicilinas con inhibidor y carbapenémicos.

De forma inesperada se identificó una frecuencia total del 7.8% de *Stenotrophomonas maltophilia*, dicho microorganismo presenta de forma intrínseca resistencia a la mayoría de los betalactámicos incluidos los carbapenémicos, por lo que habrá que evaluar en los siguientes años si este fenómeno se repite y adecuar los esquemas empíricos de neutropenia febril en caso de persistir este suceso.

Encontramos un predominio de estafilococos coagulasa negativo (*S. epidermidis*, *S. hominis* y *S. haemolyticus*) componiendo el 15.5%, 5.8% y 1% respectivamente que en conjunto componen la mayoría de los episodios de bacteremia por gram positivos. Así mismo se observó que dicho grupo presenta poca o nula susceptibilidad a la oxacilina, a diferencia de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* donde se encontró con sensibilidad de 100% a oxacilina, aunque este solo representa el 6.3% de los aislamientos en total.

Observamos que existe una relación en cuanto a los días de neutropenia con el tipo de aislamiento encontrando en los primeros 20 días de neutropenia en pacientes con uso de acceso venoso central y en este escenario predominan los estafilococos coagulasa negativo.

Figura 4.



CONCLUSIONES

Podemos concluir que la microbiología en los pacientes con neutropenia profunda varia constantemente, por lo que es necesario conocer la epidemiología local para adecuar las guías de tratamiento internacional a nuestra UMAE.

Se evidencio que predominan las enterobacterias en el grupo de los gram negativos sobre las *Pseudomonas* spp., así como se debe mantener vigilancia de otros microorganismos no fermentadores como *Stenotrophomonas maltophilia* el cual puede ser un patógeno emergente en nuestra unidad.

En el caso de los accesos vasculares de más de 20 días de colocación, se deberá sospechar de infección por gram positivos predominantemente estafilococos coagulasa negativo los cuales tienen un perfil de susceptibilidad bajo a oxacilina.

REFERENCIAS

1. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* 2015 Vol 7(3) 280-297
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 2011 e56-e93
3. Bos MM, Smeets LS et. al. Bloodstream infections in patients with or without cancer in a large community hospital. *Infection* 2013. Vol. 41. 949-58
4. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et. al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000. Vol 18(16). 30-38
5. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A. et. al. Bloodstream infections and mortality related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit* 2011. Vol17(5)
6. Carmona-Bayonas A et. al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study *J Clin Oncol.* 2015 Vol 33(5). 465-71
7. Royo-Cebrecos C, Gudiol C, Ardanuy C. et. al. A fresh look at polymicrobial bloodstream infection in cancer patients. *PLOS ONE.* 2017 Vol 12 (10) 1-12

8. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological Data for Patients with Febrile Neutropenia
Akihisa Kanamaru. *Clin Infect Dis*. 2004. Vol 39 (1) S1-10
9. Wang L, Wang Y, Tang W, Hu J. Prevalence of Resistant Gram-Negative Bacilli in
Bloodstream Infection in Febrile Neutropenia Patients Undergoing Hematopoietic Stem
Cell Transplantation. *Medicine*. 2015. Vol 94 (45)
10. Irfan S et. al. Emergence of Carbapenem resistant Gram negative and vancomycin
resistant Gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients:
A descriptive study. *BMC Infectious Diseases* 2008, Vol 8:80
11. See I. Freifeld AG, Magill SS. Causative Organisms and Associated Antimicrobial
Resistance in Healthcare-Associated Central Line-Associated Bloodstream Infections
from Oncology Settings, 2009–2012. *Clin Infect Dis* 2016. Vol 62(10). 1203–1209.
12. Moghnieh R. Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and
multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia
adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor,
and correlation with poor prognosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2015 Vol 5(11)
13. Horita N, Shibata Y, Watanabe H et. al. Comparison of antipseudomonal beta-lactams
for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis.
Clinical Microbiology and Infection. 2017 Vol 23(10): 723-729
14. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et. al. Beta-lactam versus beta-lactam-
aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane
Database of Systematic Reviews* 2013, Vol. 29(6)

15. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA et. al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005 Vol 5(7) 431–39
16. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; Vol. 98: 1826-35
17. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stille W, Helmerking M, Adam D. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 1994 Vol 69(5):231–243
18. Slobbe L, Waal L, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJ. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer*. 2009. Vol 45(16):2810–2817.
19. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H et. al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Biol Bone Marrow Transpl* 2009 Vol 15(10): 1143-238
20. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 2018; Vol 76(1):20–37.

21. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M. Prevention and treatment of cancer-related infections. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). JNCCN 2016 Vol. 14 (7)
22. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. N Engl J Med 1992; Vol 326(13):845–51.
23. Neofytos D. Antimicrobial Prophylaxis and Preemptive Approaches for the Prevention of Infections in the Stem Cell Transplant Recipient, with Analogies to the Hematologic Malignancy Patient. Infect Dis Clin N Am. 2019. Vol 33. 361–380
24. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2010. Vol 116(24)
25. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007. Vol 356(4): 348–59

ANEXO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Espectro microbiológico y patrones de susceptibilidad en episodios de bacteremia en pacientes con neutropenia y fiebre.						
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica						
Lugar y fecha:	UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI, 11 Julio 2019						
Número de registro:	F-2019-3601-174						
Justificación y objetivo del estudio:	La neutropenia febril se presenta frecuentemente durante la estancia hospitalaria de los pacientes hemato-oncológicos por lo que es importante conocer la microbiología local de la UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI para así brindar en un futuro esquemas terapéuticos empíricos dirigidos y con esto disminuir la morbilidad						
Procedimientos:	Se tomarán datos del expediente clínico y del laboratorio de microbiología a fin de conocer los aislamientos más frecuentes, así como los patrones de susceptibilidad durante los episodios de bacteremia en neutropenia en pacientes hemato-oncológicos.						
Posibles riesgos y molestias:	No presentará ningún riesgo o molestia ya que no se tomarán muestras; solamente se tomarán datos del expediente clínico siendo este un estudio observacional descriptivo.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Al conocer la microbiología habitual del centro se tendrán mejores estrategias para el tratamiento en su siguiente internamiento en caso de tener un episodio de bacteremia.						
Participación o retiro:	En cualquier momento que lo desee el paciente						
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá privacidad absoluta de datos del paciente						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica.						
Beneficios al término del estudio:	Establecer mejores protocolos de inicio de terapia antimicrobiana durante internamiento en caso de padecer episodio de bacteremia secundaria a neutropenia febril.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil M.B Infectología						
Colaboradores:	Dra. Alma Mariana Jaimes Velez Residente Infectología						

En caso de dudas sobre el protocolo podrá dirigirse con los investigadores al siguiente correo electrónico y/o número telefónico: alma.m.jaimes.v@gmail.com, tel. 5526542535

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

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013