

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES DE
PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS CON NEUTROPENIA
FEBRIL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO"

POR

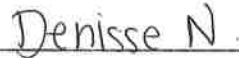
DR. MSC LUIS GERARDO CASTILLO CAVAZOS

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUB ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

DICIEMBRE 2023

“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE LAS INFECCIONES DE
PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS CON NEUTROPENIA
FEBRIL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO”

Aprobación de la tesis:



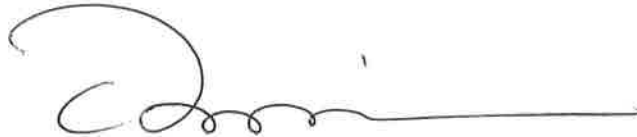
Dra. Denisse Natalie Vaquera Aparicio
Director de tesis y Coordinadora de Enseñanza
de Infectología Pediátrica



Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos
Co-Director de Tesis



Dr José Iván Castillo Bejarano
Coordinador de Investigación



Dr med Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedicado a mi familia por apoyarme y quererme incondicionalmente.
A mis sobrinos Mario y Andrea por ser fuente de inspiración constante.
A mis mentores, maestros y pacientes por darme el privilegio de aprender de ellos.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
• RESUMEN	1
Capítulo II	
• INTRODUCCIÓN	2
Capítulo III	
• HIPÓTESIS	7
Capítulo IV	
• OBJETIVOS	8
Capítulo V	
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
Capítulo VI	
• RESULTADOS	13
Capítulo VII	
• DISCUSIÓN	19
Capítulo VIII	
• CONCLUSIÓN	21
Capítulo IX	
• BIBLIOGRAFÍA	22
Capítulo XI	
• RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO	24

ÍNDICE DE TABLAS

Tablas

- Tabla 1. Características clínicas de pacientes con neutropenia febril
- Tabla 2. Evolución durante internamiento de los pacientes estudiados

Figuras

- Figura 1: Epidemiología de gram negativos
- Figura 2: Epidemiología de gram positivos
- Figura 3: Diagnósticos sindromáticos infecciosos
- Figura 4: Aislamiento microbiológico de acuerdo al diagnóstico sindromático

LISTA DE ABREVIATURAS

- BCGBacilos gramnegativos
- CGP.....Cocos gram positivos
- CVC.....Cateter venoso Central
- CMV..... Citomegalovirus
- EORTC-IDG Infectious Diseases Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer)
- LLALeucemia linfoblástica aguda
- LMALeucemia mieloblástica aguda
- NF.....Neutropenia febril
- PCRProteína C reactiva
- PINDA.....Programa infantil Nacional de Drogas antineoplásicas
- RANRecuento ab soluto de neutrófilos
- SAMR*Staphylococcus aureus* meticilino resistente
- TMP/SMZTrimetoprim / Sulfametoxazol
- UTIPUnidad de terapia intensiva pediátrica
- VEB.....Virus Epstein Barr
- VHH6Virus herpes humano 6
- VMAC.....Ventilación Mecánica Asistida

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción: La Neutropenia Febril es la complicación más común de los pacientes sometidos a quimioterapia, donde la elección del tratamiento antibiótico empírico debe basarse en el probable foco de infección, los microorganismos causales predominantes y la sensibilidad de esos organismos a los antibióticos, que varía entre cada hospital y región.

Objetivo: describir la prevalencia de la etiología infecciosa en pacientes pediátricos con neutropenia febril así como las características clínicas de los pacientes con infección documentada.

Material y métodos: El diseño del estudio es ambispectivo, observacional, descriptivo de tipo cohorte. Se incluirán pacientes entre 0 y 18 años del departamento de pediatría del Hospital Universitario “Dr. José E. González”, desde mayo de 2019 a junio de 2023, con enfermedad hemato oncológica durante su proceso infeccioso de neutropenia febril con expediente clínico completo.

Resultados: Se incluyeron 326 episodios de neutropenia febril, de los cuales el 15% presentó aislamiento microbiológico (49 pacientes). La clasificación etiológica durante los eventos fue la siguiente: bacterias 81%, virus 14% y hongos 4%.

Se identificaron 5 diferentes sitios de infección. Entre estos, las bacteriemias fueron el sitio más frecuente de infección (10%), seguido de las infecciones gastrointestinales (2.4%), infecciones respiratorias (1.5%), infecciones de piel y tejidos blandos (1.2%) y por último, las de vías urinarias (1%). Un total de 45 microorganismos fueron aislados de diferentes sitios de infección. De éstos, las bacterias gram-negativas (28 aislamientos, 62%) fueron más comunes y duplicaron a las bacterias gram-positivas (14 aislamientos, 31%). Entre las bacterias gram-negativas, *Escherichia coli* (42%) fue el aislamiento más común, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* (17%), y *Klebsiella pneumoniae* (14%). Entre los gram-positivos, *Streptococcus mitis* (28%), *Staphylococcus coagulasa negativos* (21%) y *Rothia mucilaginosa* (14%)

Conclusiones: La neutropenia febril en el Hospital Universitario afecta principalmente varones de 6 años con LLA. La caracterización microbiológica nos sugiere la búsqueda intencionada de bacteremia por gram negativos, lo que nos permite dirigir rutas de terapia antibiótica oportunas y dirigidas para incidir en pronóstico clínico.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

2.1 ANTECEDENTES

Históricamente se han logrado importantes avances en el manejo de pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, donde lo que previamente era considerado intratable, actualmente se traduce en un pronóstico y sobrevida favorables. Las infecciones bacterianas son complicaciones comunes y potencialmente graves durante el uso intensivo de quimioterapia y más aún, por el mayor uso de procedimientos invasivos durante las distintas fases de enfermedad.¹

La neutropenia febril se definió como fiebre que tiene una sola medición de temperatura oral de $\geq 38,3$ °C o una temperatura de $\geq 38,0$ °C sostenida durante 1 hora, y neutropenia se identificó cuando el recuento RAN fue < 500 células/mm³ o cuando se espera que disminuyan a 500 células/mm³ durante las próximas 48 horas. Los episodios de neutropenia febril se clasificaron como infección microbiológicamente documentada, infección clínicamente documentada y fiebre de origen desconocido.

El diagnóstico de infección microbiológicamente documentada fue el aislamiento de un patógeno en fluidos corporales como sangre, orina y esputo en el entorno clínico de sospecha de infección. La infección documentada clínicamente se definió como evidencia de inflamación en el examen físico, pero sin confirmación microbiológica. La fiebre de origen desconocido se definió como fiebre sin ningún foco o etiología identificada por la historia clínica, el examen físico y las pruebas radiológicas o microbiológicas.

Diferentes grupos de trabajo internacionales han evidenciado la prevalencia de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril: por ejemplo, el grupo EORTC-IDG ha publicado estudios con bacteriemia en 32% de su población inmunocomprometida en 1973, la cual ha descendido hasta el 22% en 1994.²

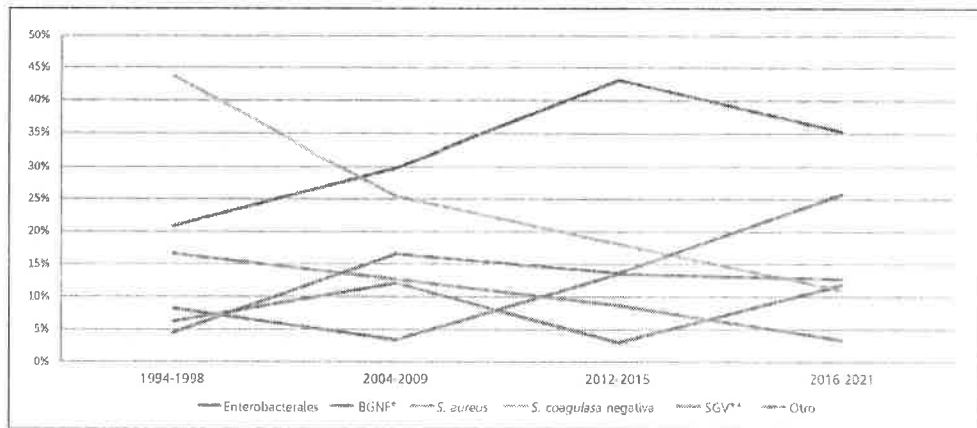
Sin embargo, su experiencia fue que la prevalencia de bacteriemia por Gram-positivos y de Gram-negativos cambió durante este período de tiempo. La proporción de patógenos Gram-negativos y Gram-positivos pasó de 71% y 29%, respectivamente, en 1973-1978 a 33% y 67% en 1992-1994. Pero desde el comienzo del nuevo siglo, los bacilos Gram-negativos han re-emergido como principal aislamiento etiológico.²

Por otro lado, estudios realizados en Chile por el grupo PINDA, mostraron predominio de CGP sobre BGN en bacteriemias en el período 1994-1998 y en el periodo 2004-2009. En cambio, en los dos últimos estudios de vigilancia realizados por el mismo grupo se demostró una proporción semejante de BGN y CGP, con 47 y 45%, respectivamente, en el período 2012-2015 y aumento de BGN con 49,2% y CGP 43,8% en el periodo 2016-2021.⁽¹²⁾

La siguiente tabla nos muestra la frecuencia de microorganismos aislados de sangre en niños con cáncer y episodios de NF atendidos en los hospitales de la red PINDA, Chile, entre los años 2016 y 2021.

Microorganismo	Total (n)	Total (%)
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	85	25.8
<i>Escherichia coli</i>	65	19.8
<i>Pseudomonas spp</i>	37	11.2
<i>Klebsiella spp</i>	36	10.9
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	36	10.9
<i>Candida spp</i>	11	3.3
<i>Enterobacter spp</i>	11	3.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	3.3
<i>Enterococcus faecium</i>	7	2.1
<i>Neisseria spp</i>	4	1.2
<i>Acinetobacter spp</i>	2	0.6
<i>Abiotrophia defectiva</i>	2	0.6
<i>Bacillus spp</i>	2	0.6
<i>Citrobacter spp</i>	2	0.6
<i>Herbaspirillum spp</i>	2	0.6

La siguiente figura, tomada del trabajo del grupo PINDA, muestra la comparación de microorganismos aislados de torrente circulatorio en niños con NF, entre los periodos 1994-1998, 2004-2009, 2012-2015 y 2016-2021, con una disminución significativa de bacteriemias por *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus aureus*, un aumento significativo de bacteriemias por *Streptococcus del grupo viridans* y una mantención en el tiempo de Enterobacterales y BGN no fermentadores.



Se cuenta con evidencia que respalda la identificación de virus respiratorios en muestras nasofaríngeas en hasta un 50% de los casos de neutropenia febril en niños con cáncer.¹³

Sin embargo, hasta el momento, no se ha abordado de manera sistemática la posible función causal de virus que pueden provocar infecciones sistémicas en episodios de neutropenia febril en niños, como el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB) y el virus herpes humano 6 (VHH6), entre otros.

Las infecciones fúngicas prevalentes incluyen aquellas originadas por *Candida spp*, *Aspergillus spp* y otros tipos de hongos filamentosos, como *Fusarium spp.* y los agentes responsables de la mucormicosis.¹⁴

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La NF es una complicación común y potencialmente grave que puede surgir durante el tratamiento con quimioterapia en pacientes que padecen neoplasias hematológicas. Esta condición está asociada con un alto riesgo de morbimortalidad. Entre las infecciones más graves en este grupo de pacientes se encuentran las infecciones del torrente sanguíneo, tanto aquellas que se originan directamente en el torrente sanguíneo como las que se derivan de una infección primaria en otro lugar del cuerpo.¹

En este contexto, la neutropenia febril se considera una emergencia infecciosa, ya que la administración temprana de un esquema antibacteriano efectivo, incluso antes de que se haya identificado el agente infeccioso de manera específica, es crucial para la evolución clínica y tiene un impacto directo en el pronóstico del paciente. La elección adecuada de un esquema empírico debe basarse en factores relacionados con el paciente y su estado clínico al inicio de cada episodio, y debe considerar una evaluación del riesgo de una infección bacteriana invasiva, así como el conocimiento de los microorganismos predominantes en la institución, junto con sus patrones de resistencia.

A lo largo del tiempo, se ha observado una variación en el espectro de microorganismos aislados en el torrente sanguíneo de pacientes con neutropenia febril, y estas diferencias pueden ser influenciadas por factores geográficos e institucionales³⁻⁵. En la década de 1970, los BGN eran responsables de la mayoría de las bacteriemias en pacientes neutropénicos, representando el 60-70% de los casos. *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa* eran los microorganismos más comunes causantes de estas infecciones. Sin embargo, en las décadas posteriores, se observó un aumento relativo en las infecciones causadas por CGP. Esto se asoció con la utilización de dispositivos intravasculares de larga duración, la presencia de mucositis severa debido a nuevos regímenes de quimioterapia intensiva y la disminución de las bacteriemias por BGN, atribuida al uso de profilaxis con TMP/SMZ o fluoroquinolonas^{6,7}.

Por otra parte, en años recientes, la literatura médica internacional ha informado sobre un aumento en la resistencia de los microorganismos a los antibióticos comúnmente utilizados en los tratamientos empíricos de estos pacientes⁸⁻¹⁰. Es esencial identificar estos cambios mediante estudios de vigilancia epidemiológica periódicos para seleccionar una terapia antimicrobiana empírica adecuada, que esté relacionada con los microorganismos predominantes y sus perfiles de resistencia¹⁵.

2.3 JUSTIFICACIÓN

Los antibióticos siguen siendo el pilar principal de tratamiento de la fiebre y neutropenia cuyo impacto es directo en el resultado clínico de la infección.

La epidemiología local y la historia del paciente en cuanto a resistencia a los antimicrobianos deben guiar la elección de la terapia antibacteriana empírica, siendo heterogéneo en cada centro hospitalario; sin embargo, esta heterogeneidad puede reducirse mediante la implementación de pautas de buena práctica clínica.

A pesar de las revisiones sistemáticas donde se comparan diversas combinaciones de antibióticos (monoterapia versus combinación con aminoglucósido), no ha se ha logrado demostrar una diferencia estadísticamente significativa en la falla de la terapia antibacteriana empírica, la mortalidad relacionada con la infección, la mortalidad general, etc¹⁶.

Por lo que en consecuencia, se sugiere continuar con la recomendación de 2017 de utilizar la monoterapia para la terapia antibacteriana empírica (B-lactámico antipseudomonas, cefalosporina de cuarta generación o carbapenémico) durante el episodio de neutropenia febril.

Dicho esto, para dirigir un plan de tratamiento adecuado para esta población vulnerable, debemos comprender la epidemiología y etiología de la enfermedad; ya que pueden ser necesarios varias adecuaciones a los esquemas de tratamiento a medida que se amplía el rango de microorganismos, siempre buscando la optimización de antibióticos.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Este estudio es meramente descriptivo, por lo tanto no plantea una hipótesis de trabajo.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar las características clínicas y microbiológicas de las infecciones en pacientes pediátricos con neutropenia febril

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar las características clínicas documentadas de los eventos de neutropenia febril durante el internamiento.
- Identificar los aislamientos microbiológicos bacterianos en cultivos de sangre y orina en pacientes pediátricos con neutropenia febril
- Identificar los aislamientos fúngicos en pacientes pediátricos con neutropenia febril
- Identificar los patógenos virales a través de paneles respiratorios virales en pacientes con neutropenia febril.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO

- Estudio observacional, transversal, ambiespectivo y descriptivo.

5.2 UNIVERSO DE TRABAJO, (POBLACIÓN DE ESTUDIO)

- Todos los pacientes pediátricos de 0 a 16 años con diagnóstico infeccioso de fiebre y neutropenia de acuerdo a las guías de la IDSA (definición pendiente) desde mayo de 2019 hasta junio 2023.

5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con neutropenia febril que acudieron al área de urgencias pediatría del Hospital Universitario “Dr. José E. González”
- Pacientes con diagnóstico de enfermedad hemato oncológica
- Pacientes de edad entre 0 y 16 años

5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que ingresaron por motivo no infeccioso y desarrollaron neutropenia febril durante hospitalización

5.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes clínicos incompletos (por ejemplo: etiología no infecciosa, actividad tumoral de enfermedad de base) .

5.4 MUESTRA

Todos los pacientes comprendidos en el periodo 2019-2023 que cumplan los criterios de inclusión.

5.5 VARIABLES

FACTORES	VARIABLES	DEFINICIÓN OPERATIVA	CATEGORÍA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	FUENTE PRINCIPAL
Características del paciente	Edad	Años cumplidos	Años cumplidos por el paciente al momento de su llegada a urgencias pediátrica	Discreta	Númerica	Cuestionario
	Género	Sexo biológico con el que se nace	1.- Masculino 2.- Femenino	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
Parámetros de laboratorio	PCR del ingreso	Proteína C reactiva plasmática que aumenta secundario a inflamación	Valor	Continua	Númerica	Cuestionario
Diagnóstico	Diagnóstico hematológico	Enfermedad hematológica basal	1.- LLA tipo B 2.- LMA 3.- LLA tipo T 4. Linfoma Hodgkin 5.- Linfoma no Hodgkin 6.- Hematoblastoma 7.- Tumor de células germinales mixto	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
Hora dorada	Protocolo de	Cumplimiento del	1.- Si 2.- No	Nominal	Cualitativa	Cuestionario

	hora dorada	protocolo de hora dorada al ingreso				
CHOQUE SEPTICO	Choque septico	Sepsis con anomalías profundas (particularmente circulatoria, celular y metabólica) asociadas con un riesgo de mortalidad mayor	1.- Si 2.- No	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
UTIP	Ingreso a la UTIP	Requerimiento de manejo en la unidad de terapia intensiva pediátrica durante hospitalización	1.- Si 2.- No	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
	Días de estancia en la UTIP	Días que duró el paciente con manejo en la UTIP	Valor	Numerica	Discreta	Cuestionario
	Apoyo aminérgico	Necesidad de uso de aminos	1.- Si 2.- No	Nominal	Cualitativa	Cuestionario
	Apoyo con Ventilación Mecánica Asistida	Necesidad de uso de VMAC	1.- Si 2.- No	Nominal	Cualitativa	Cuestionario

5.6 PROCEDIMIENTOS

Se realizó la promoción del protocolo desde 2019 en urgencias pediatría del Hospital Universitario “Dr José E. González” para pacientes con diagnóstico hemato oncológico de fiebre y neutropenia que ingresaron al programa de “Hora Dorada” (algoritmo para administración de antibiótico de amplio espectro, previo abordaje diagnóstico con toma de laboratorios, para disminuir incidencia de complicaciones como sepsis).

Se trabajó en conjunto con pediatría e infectología pediátrica para el registro de las variables ya mencionadas que sirvieran de caracterización clínica y epidemiológica de la enfermedad en una base de datos durante el periodo de estudio.

A todos los pacientes pediátricos en quienes se activó el código de hora dorada, se les envió 2 hemocultivos (central y periférico), urocultivo y panel respiratorio viral, con la intención de identificar el agente etiológico infeccioso y poder determinar la prevalencia en nuestro medio.

De lo que recopilado previamente en la base de datos a la fecha actual, se realizará un análisis de los datos para determinar las características clínicas.

5.7 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó una descripción de variables demográficas y clínicas; las variables categóricas por medio de frecuencias absolutas y porcentajes y las variables cuantitativas por medianas y rangos.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

6.1 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Durante mayo de 2019 hasta junio 2023 se admitieron en la sala de urgencias pediatría de Hospital Universitario “Dr. José E. González” 326 episodios de neutropenia febril de los cuales en el 15% (n=49) se identificó un aislamiento microbiológico. Se observó una relación mujer-hombre de 1.4:1. Con una edad promedio entre la población de 6 años (1-15 años). En lo que se refiere a los días de hospitalización, en promedio por evento los pacientes permanecieron 15 días bajo estancia hospitalaria.

Respecto al diagnóstico oncológico, el tipo de cáncer más frecuente es la LLA tipo B, con una frecuencia de 23 pacientes (41.8%). De todos los diagnósticos hemato oncológicos, el 21% se encontraban en recaída de su enfermedad. A su ingreso, los pacientes llegaban febriles en un rango de 38 a 40°C, siendo portadores de CVC (agudo y crónico) el 46% de ellos. La tabla 1 ilustra de manera detallada las características de los pacientes estudiados.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con neutropenia febril

	Total	Porcentaje
Edad (años)	6.4 (1-15)	
Sexo		
Femenino	33	60 %
Masculino	22	40 %
Enfermedad hemato oncológica		
LLA tipo B	24	41.8 %
LMA	13	23.6 %
LLA tipo T	4	7.3 %
Linfoma Hodgkin	4	7.3 %
Linfoma No Hodgkin	2	3.6 %
Hepatoblastoma	4	7.3 %
Tumor de células germinales mixto	2	3.6 %
Leucemia en recaída	12	21.8 %

6.2 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La administración temprana de antibióticos tiene como objetivo principal la reducción de las complicaciones y la mortalidad asociadas con la fiebre y la neutropenia. En nuestra institución, la implementación del programa de mejora conocido como "Hora Dorada" ha demostrado ser altamente efectiva en la administración de antibióticos dentro de la primera hora desde la llegada del paciente. Esto ha resultado en una notable disminución del deterioro clínico, pasando del 4.8% al 1.3%, así como en una reducción del ingreso a las unidades de cuidados intensivos en más del 60%. Como beneficio adicional, se ha logrado una disminución en complicaciones como sepsis y días de estancia hospitalaria. El apego a la hora dorada en nuestra sala de urgencias pediatría fue del 92.7%.

Varios estudios comparativos han evaluado diferentes estrategias de tratamiento, como monoterapia, terapia combinada con aminoglucósidos, o cualquiera de estas opciones con o sin tratamiento contra cocos grampositivos, como antibióticos betalactámicos o glucopéptidos. La vancomicina no se recomienda como tratamiento inicial a menos que haya signos de afectación sistémica o exista una indicación médica específica para su uso. Sin embargo, en nuestro estudio se observó que el 47.3% de los pacientes recibieron vancomicina, de los cuales el 16.4% presentó choque, con necesidad de colocación de CVC durante internamiento en un 34.5%. Esta práctica de uso frecuente de vancomicina en nuestro centro puede representar un riesgo institucional, ya que podría aumentar la resistencia de los microorganismos grampositivos a la vancomicina, lo que a su vez podría aumentar la morbilidad y mortalidad asociadas a estas infecciones. El 12.7% de los pacientes ameritaron el ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica a pesar de los protocolos (ver tabla 2).

Tabla 2. Evolución durante Internamiento de los pacientes estudiados

	Valores absolutos (n)	Media	Porcentaje
Cumplimiento de protocolo "Hora dorada" a su ingreso	51		92.70%
Colocación de CVC durante internamiento	19		34.50%
Indicación de Vancomicina	26		47.30%
Choque septico	9		16.40%
Ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica	7		12.70%
Días de estancia en la UTIP	1 a 27 días	4.5 días	
Necesidad de apoyo aminérgico	6		10.90%
Necesidad de VMA	6		10.90%

En las últimas dos décadas, se ha observado un cambio en la epidemiología de las infecciones que afectan a pacientes con neutropenia febril. Se cree que estas modificaciones se deben a diversos factores, como los nuevos tratamientos de quimioterapia, una neutropenia más intensa y prolongada, la influencia de la profilaxis antimicrobiana, el aumento en el uso de catéteres venosos centrales, un mayor número de procedimientos invasivos y una prolongación en el tiempo de hospitalización de los pacientes, entre otros.

La mayoría de los estudios indican que, en la actualidad, los aislamientos de cocos grampositivos son los más predominantes, representando aproximadamente un 60 a 70% de los casos, y presentando una alta resistencia a los antibióticos, como el SAMR y el *Streptococcus grupo viridans* resistente a la penicilina, entre otros.

En nuestro estudio, identificamos un total de 42 tipos diferentes de microorganismos, con mayor prevalencia de gram negativos (66.6%) que de gram positivos 33.4%, contrario a lo descrito en la literatura, siendo *Escherichia coli* la bacteria más común encontrada en 12/28 aislamientos, 42.8%, (ver figura 1), seguido de *Pseudomonas aeruginosa* con 17.8% y *Klebsiella spp* con 14.2%.

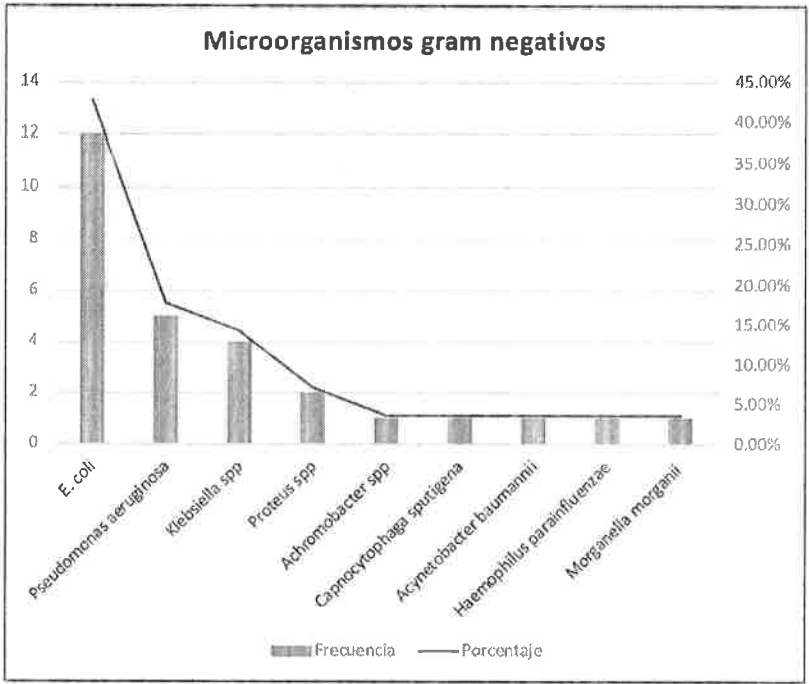


Figura 1: epidemiología de gram negativos

El aislamiento gram positivo más común fue *Streptococcus mitis* (5/14) representando el 35.7%, seguido de *Staphylococcus epidermidis* y *Rothia mucilaginosa*, ambos con 14.2% cada uno (ver figura 2).

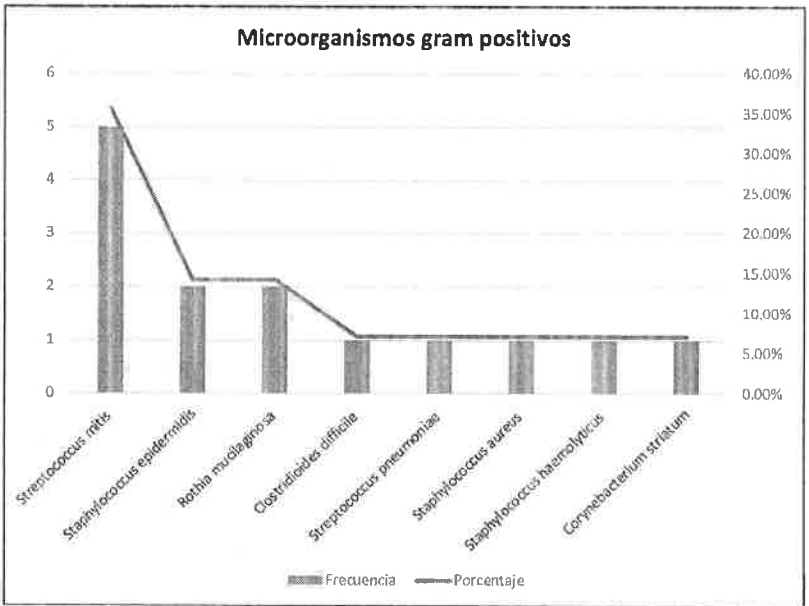


Figura 2: epidemiología de gram positivos

La literatura reporta que en un 20 a 30% aproximadamente se logran identificar clínicamente los diagnósticos sindromáticos siendo el tracto gastrointestinal, pulmonar y piel los sitios más afectados.

Este estudio identificó a las infecciones de torrente sanguíneo como el diagnóstico más común durante el episodio de neutropenia febril, en un 50.7%.

El siguiente foco fue el gastrointestinal con 11.5%, respiratorio en un 7.2% y posteriormente infección en piel y tejidos blandos e infección fúngica invasiva (probable y probada) con un 5.7% cada una. Por otro lado, solo en una pequeña proporción de episodios de neutropenia febril no se encontró foco, el cual representó el 13%.

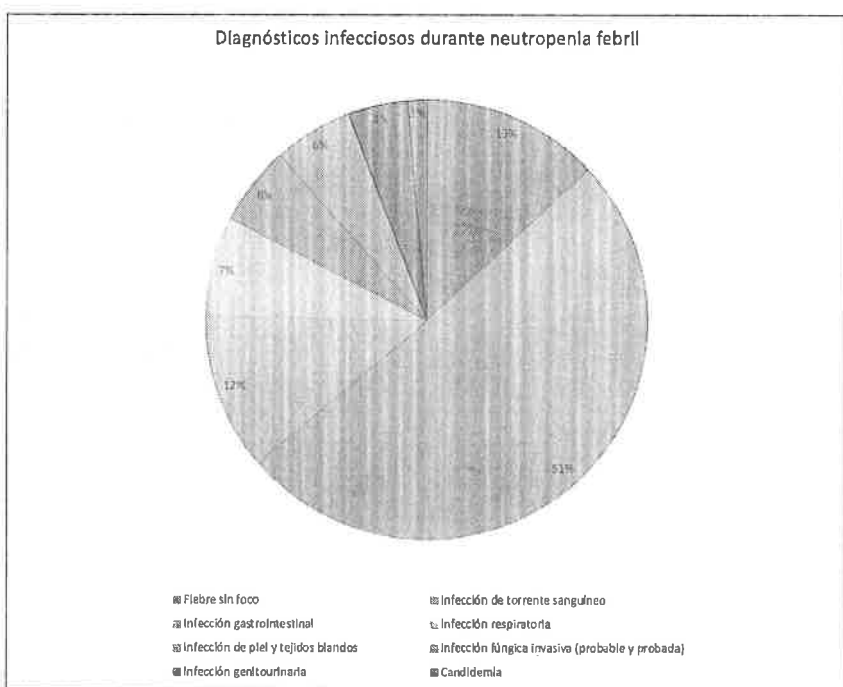


Figura 3: diagnósticos sindromáticos infecciosos

La figura 4 nos demuestra la prevalencia mayor de gram negativos en bacteremia frente a gram positivos (21 aislamientos frente a 11, respectivamente), tanto primaria como asociada a catéter venoso central. En infecciones de tracto gastrointestinal predominaron *E. coli* y los virus.

En las infecciones respiratorias, los virus se reportaron muy poco (3/6), a pesar de ser la principal causa benigna de fiebre en pacientes con NF. En nuestra institución es cada vez más común tener acceso a su detección mediante técnicas moleculares.

Si bien los hongos fueron menos frecuentes, *Aspergillus flavus* fue identificado en sangre en un paciente a su llegada a urgencias, siendo un microorganismo responsable de cuadros invasivos graves en pacientes inmunocomprometidos, el cual debemos identificar y tratar de manera oportuna.

Por último, en infecciones de vías urinarias, *Proteus spp* aisló con más frecuencia en urocultivos, seguido de *Klebsiella spp* y de *Morganella morganii*.

	Bacteremia primaria (n=20)	Bacteremia asociada a EVC (n=12)	Infección Gastrointestinal (n=10)	Infección Respiratoria (n=6)	Infección de piel y tejidos blandos (n=2)	Infección Urinaria (n=4)	Fungemia (n=1)
GRAM NEGATIVOS (n=32)							
<i>E. coli</i> (n=13)	7	1	5				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=7)	3	2		1	1		
<i>Klebsiella spp</i> (n=5)	2	2				1	
<i>Proteus spp</i> (n=2)						2	
<i>Achromobacter spp</i> (n=1)	1						
<i>Capnocytophaga sputigena</i> (n=1)	1						
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=1)	1						
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (n=1)	1						
<i>Morganella morganii</i> (n=1)						1	
GRAM POSITIVOS (n=14)							
<i>Streptococcus mitis</i> (n=5)	1	4					
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n=2)	1	1					
<i>Rothia mucilaginosa</i> (n=2)	2						
<i>Clostridioides difficile</i> (n=1)			1				
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=1)				1			
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=1)					1		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (n=1)		1					
<i>Corynebacterium striatum</i> (n=1)		1					
VIRUS (n=7)							
Norovirus (n=3)			3				
Virus Sincitial Respiratorio (n=2)				2			
Parainfluenza tipo 3 (n=1)				1			
Sapovirus (n=1)			1				
HONGOS (n=2)							
<i>Aspergillus flavus</i> (n=1)							1
<i>Fusarium spp</i> (n=1)				1			

Figura 4: aislamiento microbiológico de acuerdo al diagnóstico sindromático

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El estudio nos brinda un panorama de la etiología microbiológica y sindromática de los niños con fiebre y neutropenia en el noreste de México.

Las bacteremias (primarias y secundarias) continúan siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos con diagnóstico hemato-oncológico durante su proceso infeccioso de neutropenia febril. La literatura mencionada previamente, documenta un incremento de la tendencia de los microorganismos gram-positivos frente a los gram-negativos, esto por los esquemas mielotóxicos de las quimioterapias que provocan traslocación bacteriana por mucositis y el uso de cateteres venosos centrales, entre otras.

Sin embargo, nuestro estudio re afirma que en países en vías de desarrollo, como México, los microorganismos gram-negativos siguen predominando como causantes de infecciones en pacientes con fiebre y neutropenia. Algunas de las razones por las cuales podría atribuirse este predominio es al menor uso de cateteres venosos centrales, relacionado al tema de costos y falta de clínicas de cateteres, al menor uso de profilaxis antibiótica que provoca traslocaciones entéricas por gram negativos o a la falla de seguimiento estrecho con signos de alarma por los determinantes sociales de salud de nuestra población.

El microorganismo con mayor numero de aislamientos fue *E. coli*. Es llamativa la presencia de co infecciones durante internamiento en pacientes que inicialmente llegaban con un diagnóstico sindromático y cursaban con otra infección asociada a los cuidados de la salud.

En cuanto a los gram-positivos, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus mitis* fueron los más frecuentes, pudiéndolo atribuir al uso de CVC durante su estancia hospitalaria y a la mucositis oral por la quimioterapia intensiva.

Vale la pena mencionar que además de los factores mencionados previamente, el comportamiento en la prevalencia de microorganismos gram negativos en nuestro medio deriva en la presión selectiva favorecida por algunas profilaxis antibióticas así como el no uso de profilaxis con fluoquinolonas, entre otros.

Este estudio se considera representativo de la población local ya que el Hospital Universitario "Dr. José E. González", es una institución de referencia en la región y abarcó un período de estudio prolongado.

La amplia población incluida en este estudio hace que los resultados sean aplicables no solo a nivel nacional, sino también en el contexto de América Latina. Además, no se observó ningún sesgo de selección debido a la aplicación estricta de los criterios

de inclusión y exclusión. Sin embargo, dado que se trata de un estudio retrospectivo descriptivo, existe la posibilidad de que haya sesgo de información.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

La neutropenia febril en el Hospital Universitario afecta principalmente varones de 6 años con LLA. La caracterización microbiológica nos sugiere la búsqueda intencionada de bacteremia por gram negativos, lo que nos permite dirigir rutas de terapia antibiótica oportunas y dirigidas para incidir en pronóstico clínico.

Creemos que este estudio contribuye al conocimiento de los aspectos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. En general, hemos observado características muy similares a las que se han documentado en otras publicaciones. Sin embargo, es importante destacar la alta prevalencia de bacteriemia y la tasa de mortalidad elevada que hemos observado. Esto justifica la necesidad de llevar a cabo una nueva investigación que nos ayude a comprender las diferencias que han llevado a estos hallazgos, posiblemente a través de un estudio comparativo que tenga en cuenta aspectos demográficos y clínicos que hasta ahora no se han explorado.

Dadas las limitaciones metodológicas de este estudio y las limitaciones previamente mencionadas, no podemos hacer recomendaciones directas para la práctica clínica. Sin embargo, creemos que este trabajo puede servir como motivación para futuras investigaciones que nos permitan abordar de manera más efectiva a estos pacientes.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahamed F, Begum SA, Jobayer M, Afroz Z, Rahman M, Shahid S Bin, et al. Bacteriological profile by blood culture among acute lymphoblastic leukemic children hospitalized with neutropenia and fever in a tertiary level hospital, Bangladesh. *Bangladesh J Med Microbiol.* 2017;9(1):9–12.
2. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother.* 1998
3. W. Netbaramee, "Incidence of febrile neutropenia in pediatric oncologic patients after chemotherapy at King Chulalongkorn memorial hospital," dissertation, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, 2010.
4. H. Hakim, P. M. Flynn, K. M. Knapp, D. K. Srivastava, and A. H. Gaur, "Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer," *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, vol. 31, no. 9, pp. 623–629, 2009.
5. J. C. Lam, J. Y. Chai, Y. L Wong et al., "Causative pathogens of febrile neutropaenia in children treated for acute lymphoblastic leukaemia," *Annals of the Academy of Medicine, Siigapore*, vol. 44, no. 11, pp. 530–534, 2015
6. W. Netbaramee, "Incidence of febrile neutropenia in pediatric oncologic patients after chemotherapy at King Chulalongkorn memorial hospital," dissertation, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, 2010.
7. C. Traivaree, A. Saiwaew, R. Lumkul, and K. Torcharus, "Causative pathogens in childhood oncologic patients with febrile neutropenia at the Phramongkutklao Hospital," *Royal Thai Army Medical Journal*, vol. 65, pp. 211–218, 2012.
8. Z. C. Ozdemir, A. Koç, and A. Ayçiçek, "Microorganisms isolated from cultures and infection focus and antibiotic treatments in febrile neutropenic children from Turkey," *The Turkish Journal of Pediatrics*, vol. 58, no. 1, pp. 47–53, 2016
9. Sociedad Argentina de Pediatría. Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever. Update 2008-2009. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108(2):e47-e70.
10. Fisher B, Sung L. Chapter 68: The febrile neutropenic patient. In: Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, ed. by. Feigin and Cherry's *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Houston, Texas, USA: Elsevier; 2018; 8:657-64.
11. Lehrnbecher T. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 35:2082-94.
12. Álvarez AM, Morales R, Raijmakers M, Contardo V, Barraza M, Lafourcade M, et al. Consenso de la Sociedad Chilena de Infectología para el manejo de episodios de neutropenia febril en adultos y niños con cáncer. *Rev Chil infectología.* 2023;40(2):105–65.

13. Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, Kasaneva P, Farfán MJ, De La Maza V, et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(9):889–93.
14. Gutiérrez V, Contardo V, Maza V De, Claverie X, Salgado C, Zubieta M, et al. Infecciones fúngicas invasoras en niños con cáncer y portadores de aplasia medular severa en nueve hospitales de la red PINDA, Chile. 2016-2020. 2023;40(4):360–9.
15. Maldonado M E, Acuña M, Álvarez A M, Avilés C L de La Maza V, Salgado C, et al. Microorganisms isolated from blood cultures in children with cancer and high-risk febrile neutropenia from five hospitals in Santiago, Chile, 2012-2015. *Revista Chilena de Infectología.*
16. Lehrnbecher T, Robinson PD, Ammann RA, Fisher B, Patel P, Phillips R, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients with Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1774–85.

CAPÍTULO X

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Luis Gerardo Castillo Cavazos

Candidato para el grado de sub especialidad en Infectología Pediátrica

Tesis "Caracterización clínica y microbiológica de las infecciones de pacientes hemato-oncológicos pediátricos con neutropenia febril en un hospital de tercer nivel en México"

Campo de estudio: ciencias de la salud

Biografía

Datos personales: nacido en Monterrey, Nuevo León; el 12 de octubre de 1989, hijo de Ma de los Ángeles Cavazos Arizpe y Joel Mario Castillo Ábrego.

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido: Médico Cirujano y Partero, en 2012.

Egresado del Instituto de Salut Global, de la Universitat de Barcelona, grado obtenido: Master en Salud Global, en 2015.

Egresado del departamento de Pediatría, del Hospital Universitario "Dr. José E. González", grado obtenido: Pediatría, en 2022