



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**HOSPITAL DEL NIÑO Y DESARROLLO INTEGRAL  
DE LA FAMILIA HIDALGO (DIF)**

**TEMA:  
PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE MICROORGANISMOS EN  
PACIENTES ONCO- HEMATOLÓGICOS PEDIÁTRICOS**

**QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO  
MAURICIO GARCIA LUNA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**DRA. ALICIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA  
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA**

**DR. JOSÉ ANTONIO MADRID GÓMEZ TAGLE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA  
ASESOR CLÍNICO**

**DR. MARIO ISIDORO ORTÍZ RAMÍREZ  
DOCTOR EN CIENCIAS CON ESPECIALIDAD  
EN FARMACOLOGÍA  
ASESOR METODOLÓGICO**

**PERIODO DE LA ESPECIALIDAD  
2009-2012**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO**

**DR. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL**  
**DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS**  
**DE LA SALUD U.A.E.H.**

---

**DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA**  
**JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE**  
**MEDICINA DEL I.C.Sa.**

---

**DR. ALEJANDRO GÓMEZ VERA**  
**COORDINADOR DE ESPECIALIDADES**  
**MÉDICAS**

---

**DRA. LOURDES CRISTINA CARRILLO ALARCÓN**  
**CATEDRÁTICA TITULAR EN METODOLOGÍA DE LA**  
**INVESTIGACIÓN**

---

**HOSPITAL DEL NIÑO Y DESARROLLO INTEGRAL**  
**DE LA FAMILIA HIDALGO (DIF)**

**DR. MARCO ANTONIO ESCAMILLA ACOSTA**  
**DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF**

---

**DRA. ALICIA HERNÁNDEZ JIMÉNEZ**  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA**  
**PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA**

---

**DR. JOSÉ ANTONIO MADRID GÓMEZ-TAGLE**  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**  
**ASESOR CLÍNICO**

---

**DR. MARIO ISIDORO ORTÍZ RAMÍREZ**  
**DOCTOR EN CIENCIAS CON ESPECIALIDAD**  
**EN FARMACOLOGÍA**  
**ASESOR METODOLÓGICO**

---

**DEDICADO CON TODO AFECTO:**

A DIOS POR PERMITIRME EJERCER MI PROFESIÓN DE MANERA RESPONSABLE Y BRINDARME LA OPORTUNIDAD DE SUPERARME PROFESIONALMENTE.

A MIS PADRES POR SU INCONDICIONAL APOYO, CONFIANZA Y AMOR, ASÍ COMO EXCELENTES GUÍAS EN MI VIDA PERSONAL.

A MI HERMANO POR SU APOYO Y MOTIVACIÓN.

A MI NOVIA POR SU COMPRESIÓN, PACIENCIA Y CARIÑO QUE ME HA BRINDADO DURANTE MI ESPECIALIDAD.

A MIS MAESTROS POR COMPARTIR SU ENSEÑANZA, SU EXPERIENCIA Y DISPOSICIÓN, GUIARME DE UNA MANERA RESPONSABLE CON SU EJEMPLO.

AL DOCTOR JOSÉ ANTONIO MADRID GÓMEZ TAGLE POR SU APOYO EN LA REALIZACIÓN DE ESTA INVESTIGACIÓN.

## **RESUMEN**

El desarrollo de resistencia a los antibióticos se debe al uso generalizado de una gran variedad de antimicrobianos, unido a la capacidad de las bacterias de adquirir y propagar resistencia y de la capacidad de los seres humanos para diseminarlas. Las posibles consecuencias de la resistencia a los antimicrobianos, conlleva a mayores posibilidades de hospitalización, prolongación de la estancia hospitalaria e incremento de la mortalidad hasta en un 200%. Además, el tratamiento de las bacterias fármaco resistentes exige el uso de fármacos más tóxicos y de mayor costo para el paciente y los hospitales.

**OBJETIVO:** Conocer la frecuencia y las características de la resistencia a antimicrobianos de microorganismos en pacientes oncohematológicos del Hospital del Niño DIF.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, en donde se revisaron los expedientes clínicos de 20 casos, obtenidos de los registros de hemocultivos del Laboratorio de nuestra institución del año 2010 al 2011. Los datos obtenidos se vertieron en tablas de contingencia y se obtuvieron los resultados registrados.

**RESULTADOS:** Se observó que las bacterias con mayor resistencia son *E. coli* y *S. aureus* mostrando el mismo porcentaje entre bacterias gram negativas y positivas, así como el cáncer más frecuente fue Leucemia aguda linfoblástica siendo más frecuente en niños.

**CONCLUSIONES:** Es un hecho que las bacterias multirresistente en este grupo de paciente son de tipo nosocomiales, primordialmente sin un grupo específico de germen (gram positivas versus gram negativas).

## ABSTRACT

The development of resistance to antibiotics is due to the widespread use of a wide variety of antimicrobials, coupled with the ability of bacteria to acquire and spread resistance and the ability of humans to disseminate them. The possible consequences of antimicrobial resistance, leads to greater chances of hospitalization, prolongation of hospital stay and increased mortality up to 200%. Furthermore, treatment of drug resistant bacteria requires the use of more toxic drugs and more expensive for the patient and hospitals. **OBJECTIVE:** To determine the frequency and nature of antimicrobial resistance of microorganisms in oncologic and hematologic patients at the Hospital del Niño DIF Hidalgo.

**MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, observational, and analytical study was realized, where we reviewed the clinical records of 20 cases, records obtained from blood cultures of the Laboratory of our institution in 2010 to 2011. The data obtained were organized and analyzed.

**RESULTS:** We observed that the bacteria more resistant were *E. coli* and *S. aureus* showing the same percentage between positive and gram-negative bacteria, and the cancer diagnosis most common in our study was acute lymphoblastic leukemia.

**CONCLUSIONS:** It is a fact that multidrug-resistant bacteria in this patient group are of a nosocomial kind, mainly without a specific group of germ (gram positive vs. gram negative).

ÍNDICE GENERAL	PÁGINA
Dedicatoria	III
Resumen	IV
Abstract	V
Índice de General	VI
Índice de Tablas	VII
Introducción	1
Antecedentes	2
Etiología y Epidemiología de las infecciones en pacientes neutropénicos	3
Infección y Cáncer	5
Fiebre y Neutropenia en el paciente onco-hematológico	7
Terapia Antibiótica Empírica en el paciente onco-hematológico	8
Disminución de la Sensibilidad (Resistencia)	10
Repercusión para el Paciente	14
Planteamiento del Problema	16
Justificación	17
Hipótesis	18
Objetivos	19
Material y métodos	20
Resultados	24
Discusión	31
Conclusiones	34
Bibliografía	35
Anexos	39

ÍNDICE TABLAS	PÁGINAS
Tabla 1. Quimioterapia con habilidad de producir mielosupresión.	5
Tabla 2. Grados de neutropenia según la OMS.	6
Tabla 3. Diagnósticos encontrados en los 20 pacientes incluidos.	24
Tabla 4. Microorganismos encontrados con mayor resistencia.	25
Tabla 5. Manejo empírico de los diferentes gérmenes encontrados.	26
Tabla 6. Manejo con quimioterapia de cada paciente de la muestra.	27
Tabla 7. Sensibilidad de los gérmenes con respecto a los antimicrobianos usados.	28
Tabla 8. Gérmenes con sensibilidad intermedia con respecto a medicamentos usados.	28
Tabla 9. Resistencias encontradas con los medicamentos utilizados.	29
Tabla 10. Relación de neoplasias con gérmenes encontrados.	30

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad oncológica y el tratamiento quimioterapéutico que reciben los niños enfermos alteran significativamente a la inmunidad en particular, producen un descenso pronunciado en grado y duración del número de neutrófilos.<sup>1</sup>

Cuando estos niños presentan neutropenia, la incidencia de infecciones es alta y su morbi mortalidad es asimismo alta. La gravedad de estas infecciones se relaciona con el grado de disminución de los neutrófilos en la sangre. Tanto los tumores sólidos como las neoplasias de origen hematológico predisponen a padecer este tipo de complicaciones.<sup>1</sup>

Los procesos sépticos en pacientes inmunocomprometidos y con enfermedades malignas se asocian a una elevada morbimortalidad, el riesgo de desarrollar una infección es directamente relacionado con la intensidad y duración de la neutropenia; en cuanto a los aislamientos microbiológicos, son importantes para brindar una terapéutica específica y evitar la aparición de cepas resistentes, así como el empleo empírico de antimicrobianos.<sup>2</sup>

Las infecciones constituyen una complicación en los pacientes con cáncer, representando mayor morbilidad, implican mayor mortalidad y un aumento importante de los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorios con fines diagnósticos e indicación de antimicrobianos.<sup>3</sup>

El uso empírico de agentes antimicrobianos ha producido cambios en la etiología de las infecciones bacterianas y, como consecuencia, esta práctica se asocia hoy fuertemente con mecanismos de resistencia bacteriana. El uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro con propósitos profilácticos o terapéuticos induce la selección de cepas resistentes que se asocian con bacteremia y superinfecciones por hongos.<sup>4</sup>

## ANTECEDENTES

En el siglo pasado, las infecciones en pacientes neutropénicos han variado en su etiología a lo largo del tiempo, por ejemplo en la década de los 50s el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) era responsable de la mayor parte de las infecciones; en los años 60s y 70s la mayor parte de las infecciones eran debidas predominantemente a bacilos gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) y *Escherichia coli* (*E. coli*) y en menor medida cocos grampositivos, como *S. aureus* y especies de estreptococos;<sup>2</sup> en la década de los 60s se concluyó que la intensidad y la duración de la neutropenia postquimioterapia eran los principales favorecedores de complicaciones infecciosas en los pacientes oncológicos. A inicio de 1970, la introducción de la terapia antimicrobiana empírica precoz trajo una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas.<sup>3</sup> En los años 80s se observó una inversión de estos gérmenes, pasando los cocos Grampositivos a ser la causa predominante, apareciendo agentes hasta entonces considerados como no patógenos como el *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) y especies de *Corynebacterium*. Este cambio en la epidemiológico de las infecciones se ha relacionado con factores entre los que sobresalen la implementación de protocolos de poliquimioterapia más agresivos que producen mucositis y aplasias intensas, dispositivos de acceso venoso permanente y profilaxis antimicrobiana con fármacos más activos frente a bacterias gramnegativas. En la década de los 90s se observó un aumento de infecciones graves por gérmenes del grupo *viridans* (particularmente *Streptococcus mitis*) en pacientes neutropénicos con leucemia aguda y trasplante de médula ósea o tratamiento poliquimioterápico.<sup>2</sup>

Las razones que se han esgrimido para este cambio son las siguientes: uso generalizado de catéteres tanto a corto como a largo plazo, profilaxis antibacteriana inadecuada con escasa cobertura de gérmenes Grampositivos, mayor duración de la neutropenia, régimen de quimioterapia agresivo que al margen de provocar prolongadas e intensas neutropenias causan mucositis graves y, supresión frecuente de la acidez gástrica.<sup>5</sup>

## ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS

La mayor parte de los episodios infecciosos en pacientes neutropénicos, van a ser debido a bacterias como cocos grampositivas y bacilos Gramnegativos, en general las infecciones por bacterias ocurren en el 85 - 95% de los casos; actualmente los gérmenes grampositivas representan entre el 60 % a 70 % de las infecciones microbiológicamente documentadas.<sup>2</sup>

La fuente de infección es frecuentemente la propia flora endógena, bacterias que residen en orofaringe, tracto gastrointestinal y piel. No existe una mayor predisposición a infecciones virales y parasitarias, y las infecciones fúngicas aparecen tras tratamientos prolongados con antibióticos.<sup>6</sup>

Las infecciones por bacterias ocurren en el 85 a 95 % de los casos, actualmente suponen el 60% de las bacteriemias documentadas tras el aumento de su incidencia en los años 80s y 90s, causas relacionadas a este fenómeno son la pronta utilización de antibióticos frente a Gramnegativos, el uso profiláctico de quinolonas y las infecciones por estafilococo asociadas a catéter.<sup>6</sup>

Entre los gérmenes más frecuentes se encuentran los siguientes dependiendo cada grupo de bacterias u hongos:<sup>6</sup>

### A) Cocos grampositivos<sup>6</sup>:

- Estafilococo coagulasa-negativo principalmente *S. epidermidis*, representan la causa más frecuente de bacteriemias e infecciones de catéteres.
- Estafilococo coagulasa-positivo *S. aureus*, producen infecciones graves con riesgo choque séptico.
- Estreptococo beta-hemolítico y *S. viridians*, habitual en flora orofaríngea.
- Enterococos principalmente *E. faecalis*, constituyen la flora normal del tracto gastrointestinal y producen infecciones intrabdominales y urinarias.

### B) Bacilos aerobios gramnegativos<sup>6</sup>:

- Producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*; se observa un incremento en *Enterobacter spp*; *citrobacter spp*; y *Serratia*. Aunque en la actualidad son menos frecuentes, siguen siendo muy importantes por su elevada mortalidad entre 20 y 30 % dependiendo de la situación basal del paciente y de su neoplasia.

### C) Anaerobios<sup>6</sup>:

- Producen menos del 5% de las infecciones, los más frecuentes son *Bacteroides fragilis* y *clostridium spp*. Pertenecen a la flora normal del tracto gastrointestinal.<sup>6</sup>

D) Mycobacterias<sup>6</sup>:

- Son poco frecuentes.

E) Hongos<sup>6</sup>:

- La infección por hongos ocurre con mayor probabilidad después del tratamiento antibiótico de amplio espectro y /o esteroides, y en casos de neutropenia prolongada o inmunodepresión celular. También son factores de riesgo los catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral.
- Los hongos más frecuentes son: *Candida albicans* y *tropicalis*.

En general, las anomalías infecciosas en estos enfermos se clasifican en tres categorías bien definidas:<sup>7</sup>

- Infecciones fundamentadas clínicamente o con foco clínico, las cuales comprenden alrededor de 25% de los pacientes febriles.
- Infecciones con fundamento microbiológico, o con aislamiento del agente causal, que comprenden alrededor de 30% de todos los episodios febriles.
- Fiebre sin foco identificado, que conforman casi 45% de todos los episodios febriles.

## INFECCIÓN Y CÁNCER.

Los episodios infecciosos siguen siendo la principal causa de morbilidad y-mortalidad en estos pacientes. Por eso hoy en día, el sujeto con cáncer bajo tratamiento ya no suele fallecer con tanta frecuencia por el cáncer en sí pero si lo hace por las complicaciones infecciosas graves; debido a la combinación de quimioterapéuticos (pilar del tratamiento contra el cáncer), muchos agentes son capaces de producir mielosupresión en mayor o en menor grado, lo cual propicia neutropenia, que es el factor inmunosupresor más importante en estos sujetos, por lo que las infecciones asociadas son las que se temen con mayor frecuencia durante el tratamiento.<sup>8</sup>

El riesgo de infección en el individuo con cáncer se relaciona de manera directa con el grado de inmunosupresión.<sup>9</sup>

Son varios los factores que contribuyen a que el enfermo tenga inmunidad alterada, por tanto muestra mayor riesgo de padecer episodios infecciosos, como la pérdida de integridad de la barrera física de la piel y mucosas, la cual puede alterarse por el propio tumor, o bien el más frecuente, por el tratamiento antineoplásico administrado como quimioterapia y radioterapia.<sup>10</sup>

La mielotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos generan diversos grados de inmunosupresión;<sup>11-12</sup> las sustancias antineoplásicas que suelen causar mielosupresión a dosis convencionales se presentan en la tabla 1.<sup>13</sup>

**Tabla 1. Quimioterapia con habilidad de producir mielosupresión.**

Grave	Marcada	Moderada	Leve
Arabinósido C Idarrubicina Daunorrubicina Doxorrubicina	Vinblastina Carboplatino Carmustina Ciclofosfamida Hidroxiurea	Busulfán Clorambucil Cisplatino Etopósido Ifosfamida	Vincristina Estreptozocina Hexametilmelamina Dacarbacina
6-Mercaptopurina Metotrexato 6-Tioguanina Fludarabina			

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito un sistema para conocer diversos grados de neutropenia (ver tabla 2).<sup>13</sup>

**Tabla 2. Grados de neutropenia según la OMS.**

<b>Grados</b>	<b>Conteo de neutrófilos totales (NT)</b>
I	NT menos de 2 000 células/mm <sup>3</sup>
II	NT menos de 1 500 células/mm <sup>3</sup>
III	NT menos de 1 000 células/mm <sup>3</sup>
IV	NT menos de 500 células/mm <sup>3</sup>

En general, y con el uso de dosis de quimioterapia convencional, la recuperación medular después del tratamiento citotóxico en estas circunstancias, tiende a ocurrir entre el día 10 y el 14 después de la aplicación de quimioterapia; esto se manifiesta por incremento de los monocitos en la sangre periférica y del conteo de reticulocitos; posteriormente ocurre aumento de neutrófilos y, al final, como evidencia de recuperación medular, se incrementarán las plaquetas.<sup>14</sup>

Es importante aclarar que la intensidad y la persistencia de la neutropenia constituyen el factor de riesgo más importante en la aparición de las infecciones en estos casos.<sup>10</sup>

Se sabe que con neutropenia de duración más corta (menos de 7 a 10 días), hay menos riesgo de infección y mejor reacción a la terapéutica antimicrobiana, en comparación con el surgimiento de infecciones por una neutropenia más intensa y prolongada (mayor de 15 días).<sup>14-16</sup>

## **FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL PACIENTE ONCO-HEMATOLÓGICO**

La neutropenia febril es una entidad común en el manejo de personas afectadas con enfermedades onco-hematológicas, la mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos  $<100/\text{ml}$ ; su duración es otro factor importante asociado con el riesgo de infecciones severas y por otro lado se define fiebre como la temperatura oral  $> 38.3^{\circ}\text{C}$  en ausencia de causas ambientales obvias o  $> 38^{\circ}\text{C}$  por lo menos una hora. Entre el 30 y 60 % de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta, siendo la fiebre la principal y a veces la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.<sup>17</sup>

Numerosos patrones de fiebre han sido asociados con varias enfermedades infecciosas y no infecciosas, pero no existen patrones patognomónicos ni tampoco algún grado de fiebre claramente asociado con infecciones específicas en estos pacientes. Además, quienes están profundamente inmunocomprometidos pueden, aunque rara vez, estar afebriles y presentar infecciones locales serias o sistémicas, asimismo, la fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que sean parte del régimen terapéutico, especialmente los esteroides suprarrenales, las sustancias de abuso y los anti-inflamatorios no esteroideos.<sup>17</sup>

No se cuenta con el cálculo de la incidencia correcta de neutropenia y fiebre en enfermos con cáncer; no obstante, de los sujetos con ésta anomalía, cuya duración se menor de una semana y con fiebre concomitante, menos de 30% de ellos tendrá datos verificables de infección; mientras que aquellos con neutropenia que perdure más de una semana y asociados a fiebre, cerca del 100% mostrará fiebre relacionada con infección.<sup>17</sup>

## TERAPIA ANTIBIÓTICA EMPÍRICA EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

Las bacterias conforman el 85% a 90 % de los patógenos asociados con fiebre en pacientes inmunosuprimidos. La administración empírica de antibióticos es necesaria en pacientes neutropénicos febriles, porque actualmente no existen pruebas diagnósticas disponibles lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir la causa microbiana de fiebre. En general, el manejo del paciente neutropénico se realiza a base de antibióticos contra un conjunto de potenciales patógenos a los que el paciente resulta vulnerable en el periodo de inmunosupresión.<sup>17</sup>

Una amplia variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas pueden ser responsables de estas infecciones, a pesar de que los organismos Grampositivos predominan en la mayoría de los centros como agentes causales de infección en pacientes con cáncer, los cuales no causan infecciones que comprometan inmediatamente la vida del paciente. La principal razón para una evaluación rápida y para el uso de antibioticoterapia empírica en el paciente inmunodeprimido con infección bacteriana es el riesgo de infecciones por bacterias gramnegativas, pues éstas tienden a ser más virulentas.<sup>17</sup>

El tratamiento empírico de amplio espectro tradicionalmente puede necesitar la combinación de dos o más antibióticos. Aunque existen aún controversias en relación al uso de terapia combinada versus monoterapia en pacientes neutropénicos febriles, la terapia combinada continúa siendo una alternativa de primera línea en el manejo de pacientes neutropénicos febriles.<sup>17</sup>

Al menos de tres a cinco días de tratamiento antibiótico, son usualmente requeridos para determinar la eficacia de un régimen inicial. Sin embargo, las condiciones de algunos pacientes pueden deteriorarse en menos de tres días, por lo que se necesita una reevaluación del paciente y del régimen empírico. El tiempo de defervescencia para pacientes neutropénicos febriles con bajo riesgo es de dos días; mientras que para los pacientes con alto riesgo se precisan de cinco a siete días. Si para el tercer día de tratamiento el paciente está afebril y el agente causal es identificado, el régimen de antibióticos puede ser cambiado si es necesario, pero la cobertura de amplio espectro debe ser mantenida por más de siete días, hasta que los cultivos sean estériles y el paciente se halla recuperado clínicamente.<sup>17</sup>

En caso de que el paciente presente condiciones febriles persistentes después de tres a cinco días de terapia antimicrobiana, sin que se pueda identificar el sitio de infección o el microorganismo, se sugiere que: tenga una infección no bacteriana, una infección bacteriana resistente a los antibióticos usados, la emergencia de una infección secundaria, inadecuados niveles séricos y tisulares del antibiótico, fiebre por fármacos, infección por bacterias deficientes en pared celular, o infección en sitios avasculares.<sup>17</sup>

Las razones para modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial incluyen: deterioro de signos vitales como desarrollo de nuevos focos clínicos de infección o progresión de los ya existentes en presencia de neutropenia continua.<sup>17</sup>

## DISMINUCIÓN DE LA SENSIBILIDAD (RESISTENCIA)

La resistencia surge cuando el mismo mecanismo confiere resistencia a varios fármacos o cuando genes de resistencia, se agrupan en el cromosoma bacteriano o en plásmidos de resistencia extracromosómica.<sup>18</sup>

Existen diversos mecanismos por los cuales las bacterias adquieren resistencia a los antibióticos. En términos generales éstos mecanismos son:

- a) La producción de enzimas que inactivan o modifican el antibiótico.
- b) La disminución de la captación del antibiótico o un sistema de salida activo.
- c) La alteración del objetivo antibiótico.

Es probable que las Betalactamasas sean las enzimas inactivadoras mejor conocidas producidas por bacterias resistentes. A menudo, la resistencia bacteriana a las penicilinas y a las cefalosporinas está mediada por estas enzimas. Las alteraciones de las proteínas de membrana externa puede disminuir la penetración de los antibióticos en la bacteria.<sup>18</sup>

Los agentes etiológicos de los episodios de fiebre en pacientes neutropénicos difieren según el centro hospitalario; en algunos, los cocos gram positivos se han convertido en los últimos años en los agentes causales más frecuentes de los episodios febriles (70%). Sin embargo, los bacilos gram negativos siguen teniendo un papel significativo en las infecciones graves. De los primeros, comúnmente los más aislados en hemocultivos son: *Staphylococcus aureus*, estreptococos alfa y beta hemolíticos. Las infecciones por bacilos gram negativos más frecuentes son las causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Además, la necesidad de un tratamiento antibiótico prolongado asociado a neutropenia prolongada predispone a los pacientes a infecciones oportunistas por hongos, especialmente *Cándida* y *Aspergillus*.<sup>2</sup>

Puesto que la progresión de una infección en un paciente neutropénico puede ser rápida y que en los momentos iniciales la distinción clínica entre un paciente con un proceso infeccioso bacteriano y uno no infectado puede ser difícil, la terapia antimicrobiana debe ser administrada rápidamente al inicio de la fiebre. Por otra parte, como la etiología de la infección no puede predecirse por los síntomas o los signos físicos, el tratamiento inicial exige el empleo de antibióticos de amplio espectro, debiendo considerarse el tipo, la frecuencia de aparición, y la susceptibilidad antimicrobiana de aislados provenientes de otros pacientes en el mismo hospital.<sup>2</sup>

Las infecciones relacionadas a líneas vasculares en pacientes onco-hematológicos son una causa frecuente de morbilidad, que ocurren entre 8 y 55% de este grupo de pacientes; de hecho, se ha identificado que la neutropenia es un factor de riesgo mayor para estas infecciones. Asimismo, se ha reportado que en pacientes con accesos vasculares, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa* son los agentes etiológicos aislados con más frecuencia, a menudo asociados a infección en el sitio de inserción. Sin embargo, otros agentes como *P. aeruginosa*, *S. malthophilia*, *C. jeikeium* y *Candida sp*, pueden ser también causa de colonización del dispositivo vascular. En pacientes neutropénicos febriles la tendencia al incremento de bacteriemia por gram negativos parece estar relacionada con infección de catéter.<sup>2</sup>

La bacteriemia por *P. aeruginosa* tiene una alta mortalidad y se presenta principalmente en pacientes inmunocomprometidos. Entre los principales factores asociados a muerte en bacteriemia por *P. aeruginosa* están: neutropenia menor a 200 células/mL, presencia de choque séptico, lactato mayor de 2 mmol/L y haber recibido una terapia antibiótica inapropiada. En el boletín médico del hospital infantil de México se muestran los patrones de susceptibilidad a los antibióticos, en donde se observa una resistencia de 35 a 40% de *P. aeruginosa* a carbapenems en ambos grupos: nosocomial y comunitario. Se observa una alta susceptibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generación con acción antipseudomonas (90–100%). Similarmente esto fue observado para Amikacina y gentamicina. Además se demostró una susceptibilidad a ciprofloxacino entre 95–100%.<sup>19</sup>

Bruckner y Giliotti demostraron el uso empírico de vancomicina como antibiótico de primera línea en pacientes con fiebre y neutropenia como terapia de primera línea, ya que comprobaron una alta resistencia a la penicilina, teniendo como agente causal más frecuente a *S. viridians*, siendo las cepas más resistentes *S. mitis* y *S. oralias*, encontrando relación en la resistencia de penicilina a *S. pneumoniae*. Las infecciones de *S. viridians* en niños han incrementado la incidencia y la severidad, así como la emergencia de resistencia a los antibióticos ha hecho el tratamiento de tales infecciones aún más problemático.<sup>20</sup>

Datos actuales apoyan el uso de Vancomicina como parte del tratamiento empírico para la neutropenia febril en niños críticos o en un alto grado de sospecha por infección por *S. viridans*.<sup>20</sup>

Los antimicrobianos se introdujeron en el arsenal terapéutico a fines de los años 40s; el uso y abuso de estos fármacos han contribuido indudablemente a la aparición de nuevos mecanismo de resistencias y al incremento constante de sus tasas.<sup>21</sup>

No todas las bacterias son inicialmente sensibles a todos los antimicrobianos. Una determinada bacteria puede ser resistente a un antibiótico sin que medie ninguna adquisición, en este caso se trataría de una resistencia natural o intrínseca (p. ej. Las resistencias de las bacterias gram – a los glucopéptidos). La resistencia terapéutica, diferente de la microbiana, está condicionada por muchos factores dependientes del hospedador (enfermedades de base, alteraciones inmunitarias, lugar de infección, presencia de cuerpos extraños como catéteres y prótesis), del antimicrobiano (dosis, farmacocinética, farmacodinamia) y del microorganismo (factores de virulencia adhesividad, etc.) Una determinada sensibilidad a un antimicrobiano in vitro no necesariamente implica efectividad clínica, así el fracaso antibiótico puede deberse a la resistencia microbiológica natural o adquirida, como a la resistencia terapéutica. En la actualidad ningún antimicrobiano o familia de antimicrobianos conocidos escapa a los mecanismos desarrollados por las bacterias y son cada vez más abundantes.<sup>22</sup>

La adquisición de los diferentes mecanismos de resistencia puede originarse en el propio microorganismo o bien deberse a la incorporación de material genético que codifique genes de resistencia. Existen mutaciones, que sólo son capaces de transmitirse verticalmente de célula madre a hija y así sucesivamente. Por el contrario, existen una serie de mecanismos de adquisición de material genético mediante los cuales la resistencia puede ser difundida de una célula a otra y que contribuyen a la difusión horizontal de la resistencia a antibióticos. Estos mecanismos son la transformación, la transducción y la conjugación. Por lo tanto existen elementos genéticos capaces de incorporar genes de resistencia, los integrones, estos elementos a su vez, forman parte de los transposones, que facilitan su movilización de una parte del genoma a otro o un plásmido. Algunos transposones son portadores de toda la información genética necesaria para conjugarse (transposones conjugativos) y, por lo tanto, no necesitan un plásmido conjugativo para pasar de una célula a otra.<sup>23</sup>

La aparición de los antibióticos fue un hito en la medicina que revolucionó el tratamiento de la patología infecciosa, su prometedor horizonte se vio pronto oscureciendo por la rápida aparición de resistencias debidas, principalmente a su amplia y en ocasiones inadecuada utilización. La resistencia antibiótica responde a múltiples factores, aún no bien explicados. Entre ellos, el más destacado en numerosos informes es el uso desmedido de antibióticos, lo que para muchos autores la convierte en inevitable.<sup>24</sup>

El problema de la resistencia antibiótica ha aumentado de forma importante en los últimos 10 años. Actualmente, la presencia de microorganismos multirresistentes es un problema real al que debemos enfrentarnos. Su incidencia está aumentando tanto en el medio comunitario como en el hospitalario, especialmente en éste, en las unidades de terapia intensiva.<sup>25</sup>

El reciente aumento en el medio comunitario de *S. aureus* resistente a meticilina y de enterobacterias, principalmente *E. coli*, productoras de betalactamasas está creando serios problemas adicionales al tratamiento. La valoración del verdadero impacto de la resistencia en la evolución de los pacientes es difícil, ya que los factores de riesgo para adquirir una infección por un microorganismo multirresistente son los mismos que se asocian a pronósticos más graves. A falta de estudios mejor diseñados, la infección por microorganismos multirresistentes se asocia a fracaso terapéutico, prolongación de la estancia hospitalaria, incremento en los costos hospitalarios y aumento en la mortalidad, sobre todo en pacientes críticos. Las tasas de mortalidad y el tiempo de estancia hospitalaria son al menos el doble de pacientes infectados por microorganismos multirresistentes que en los infectados por cepas sensibles.<sup>26</sup>

## REPERCUSIÓN EN EL PACIENTE

El incremento de la mortalidad y de la morbilidad es la peor consecuencia en el aumento de la resistencia antibiótica.

- Mortalidad

Son múltiples los trabajos que apuntan que la presencia de microorganismos multirresistentes es tanto causa como consecuencia de un tratamiento empírico inadecuado y de un retraso en la administración de una antibioticoterapia correcta. Estas dos situaciones son a veces el único factor modificable que influye en la mortalidad de los pacientes.<sup>27</sup>

En trabajos recientes por Kollef y colaboradores apuntan que hasta el 26% de los tratamientos en las unidades de terapia intensiva pueden ser incorrectos, y éste es el factor determinante de la mortalidad hospitalaria más importante.<sup>27</sup> Esta situación agregada a pacientes en ventilación mecánica invasiva o a inmunocompromiso puede hacer que la mortalidad se duplique.<sup>28</sup>

Asimismo, el retraso en más de 24 horas en la instauración de un tratamiento antibiótico correcto también se ha detectado como factor independiente de la mortalidad.<sup>29</sup>

Estos resultados son aplicables a la mayoría de microorganismo multirresistentes, ya sean bacilos gram negativos;<sup>30</sup> como enterobacterias productoras de betalactamasas,<sup>31</sup> *Pseudomonas aeruginosa*<sup>32,33</sup>, *Actinobacter baumannii*<sup>34</sup> o cocos gram positivos como *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)<sup>35</sup> y enterococos resistentes a vancomicina.<sup>36</sup>

En el caso de enterobacterias productoras de betalactamasas, se ha basado principalmente en *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli*. Los estudios disponibles se evidencia una asociación directa entre tratamiento empírico incorrecto y la demora de una terapia adecuada de más de 72 horas con mortalidad hospitalaria, mientras en otros no consiguen encontrar estas diferencias<sup>37</sup>. La aparición de resistencias a cefalosporinas durante el tratamiento de enterobacter *spp* aumenta 5 veces más la mortalidad y 1.5 veces la estancia hospitalaria.<sup>38</sup>

*P. aeruginosa* es un microorganismo sobre el que se han diseñado pocos estudios. Algunos demuestran que la aparición de resistencia durante el tratamiento se asocia con el triple de mortalidad y el doble de estancia hospitalaria, cifras que no ocurren cuando la resistencia está presente desde el inicio. Al contrario los estudios sobre *A. baumannii* son limitados no apoyando relación directa con la mortalidad.<sup>39</sup>

La controversia existente sobre la mortalidad asociada a la infección por SARM ha merecido un reciente meta-análisis que demuestra que la bacteriemia por SARM supone un factor independiente para la mortalidad. En otros procesos infecciosos, como la neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva incrementa de forma exponencial la estancia hospitalaria y el retraso en la antibioticoterapia adecuada.<sup>40</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la frecuencia y características de la Resistencia antimicrobiana en los pacientes del servicio de Onco-hematología del Hospital del Niño DIF Hidalgo?

## JUSTIFICACIÓN

La resistencia antimicrobiana en pacientes oncohematológicos hospitalizados es relativamente frecuente, aunque no existe un estudio fidedigno del porcentaje en que esto se presenta motivo por lo cual se realizó dicho estudio.

Las resistencias antimicrobianas representan un problema de gran importancia clínica y epidemiológica, debido a que condicionan mayores tasas de morbilidad y mortalidad, con extensión en los días de hospitalización, uso de antibióticos de mayor espectro y con esto un incremento en costos.

Existen diversos artículos sobre infecciones nosocomiales en el país, pero la importancia del éste estudio es valorar la frecuencia, el germen en que se presentan resistencias en estos pacientes, ya que se común que requieran antibióticos de amplio espectro.

La utilidad de tal estudio beneficiará en primer lugar a pacientes del servicio de oncohematología, ya que al identificar el germen con mayor resistencia se deberá cubrir por parte del personal médico a través de antibióticos más agresivos y con una mejor idea del agente causal. De esta manera se mejorará la calidad del paciente y de los familiares, disminuyendo los días de estancia hospitalaria para la institución, los costos de cama por cada paciente y la morbi-mortalidad en este tipo de población.

## HIPÓTESIS

- La frecuencia de la disminución en la sensibilidad in vitro a patógenos bacterianos aislados en pacientes pediátricos onco-hematológicos es del 50%.
- El microorganismo que con mayor frecuencia muestra resistencia antimicrobiana en pacientes pediátricos onco-hematológicos es el *S. aerus*.

## OBJETIVOS

### a) **General.**

- Conocer la frecuencia y características de la resistencia a antimicrobianos de microorganismos aislados en pacientes onco-hematológicos del Hospital del Niño DIF Hidalgo.

### b) **Específicos.**

- Conocer la frecuencia de las resistencias antimicrobianas
- Conocer cuales bacterias son las que muestran mayor resistencia a antibióticos específicos en pacientes onco-hematológicos del Hospital del Niño DIF Hidalgo.
- Conocer las características de las resistencias antimicrobianas.
- Determinar los tipos de cáncer que genera más resistencia antimicrobiana.
- Determinar los tipos de fármacos antineoplásicos que estuvieron recibiendo los pacientes con resistencias antimicrobianas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

- Tipo y diseño del Estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, transversal y descriptivo en un período de dos años, en la sala de Onco-hematología del Hospital del Niño DIF, Hidalgo. El grupo de estudio incluyó a todos los pacientes que presentaron alguna resistencia antimicrobiana.

- Tiempo y lugar

Se realizó en los pacientes con padecimientos onco-hematológicos en el Hospital del Niño DIF Hidalgo, del 1º de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2011.

## **UNIVERSO DEL ESTUDIO**

- Se seleccionó a pacientes ingresados a cargo del servicio de onco-hematología que presentaron aislamientos microbiológicos que mostraban resistencia a antimicrobianos.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Todos los pacientes admitidos a la sala de onco-hematología que hayan presentado algún tipo de resistencia antimicrobiana, de cualquier género y cualquier edad.
- Con estudios de laboratorio que demuestre el microorganismo involucrado, sensibilidad y resistencia a los diferentes antimicrobianos.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Sin laboratorios que comprueben el microorganismo involucrado, sensibilidad y resistencia a los diferentes antimicrobianos

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TÉCNICA DEL MUESTRO**

- Se utilizó una muestra no probabilística por conveniencia, por lo que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que ingresaron al servicio de onco-hematología durante el periodo del 1º de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2011.
- En el tiempo estipulado del estudio el servicio de onco-hematología hospitalizó a 75 pacientes. De este total, 20 pacientes presentaron resistencia a antimicrobianos.

## **PLAN DE ANÁLISIS**

- Se tomaron en cuenta todos los resultados positivos de los hemocultivos recolectados en el tiempo determinado de los pacientes onco-hematológicos que presentaron algún tipo de resistencia a cualquier tipo de antibióticos.
- Se recolectaron todos los datos en el formato de reporte de caso (anexo 1).
- Se vaciaron los datos en hojas de cálculo de Excel.
- Se analizó y se determinaron medidas de tendencia central, dispersión, frecuencias y proporciones.

## OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Procedimientos y metodología para realizar el estudio.

- Obtención de la información.
  - Se recolectaron todos los nombres de los hemocultivos centrales que salieron positivos para cualquier germen.
  - Se verificó con el servicio de laboratorio que presentará algún tipo de resistencia a cualquier tipo de antibióticos.
  - Se analizaron los datos en la hoja de recolección de los pacientes que tuvieron el hemocultivo central positivo con cualquier tipo de resistencia a cualquier antibiótico.
  - Se realizó la obtención de resultados.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se consideraron todos los aspectos vigentes en la realización de la investigación en seres humanos de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud, en Materia de Investigación para la Salud y en la Declaración de Helsinki. Se aseguró la confidencialidad de la información; de la misma manera se garantizó el anonimato y el uso exclusivo para fines estadísticos.

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente estudio se clasifica como una investigación sin riesgo.

El protocolo del estudio fue evaluado y autorizado por las Comisiones de Investigación y Ética del Hospital del Niño DIF.

## RESULTADOS

- La incidencia de casos o de resistencia antimicrobianas en la población del servicio de onco-hematología fue del 28% (20 casos de 75).
- Se estudiaron 20 pacientes de los cuales 12 paciente (60%) correspondieron al género masculino y los 8 pacientes (40%) al género femenino.
- Los rangos de edad fueron desde los 6 meses hasta los 17 años; siendo la mediana 8 años y la moda de un año.
- De los aislamientos reportados, 9 casos (45%) son provenientes de pacientes con leucemia aguda linfoblástica L1, seguidos de 3 casos de Osteosarcoma (15%) y los padecimientos restantes se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3. Diagnósticos encontrados en los 20 pacientes incluidos.**

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Leucemia Aguda Linfoblástica L1	9	45.0
Osteosarcoma	3	15.0
Linfoma anaplásico	1	5.0
Rabdomiosarcoma	1	5.0
Hepatoblastoma	1	5.0
Leucemia Mielocítica aguda M5	1	5.0
Linfoma Linfoblástico	1	5.0
Leucemia aguda Linfoblástica L2	1	5.0
Neuroblastoma	1	5.0
Leucemia Mielocítica aguda M7	1	5.0
Total	20	100.0

- El análisis incluyó la revisión de expedientes de pacientes pediátricos onco-hematológicos, las bacterias aisladas no presentaron diferencia en cuanto a predominar bacilos Gramnegativos o cocos gran positivos, observándose que los bacilos gram negativos correspondieron a 10 pacientes (50%) y los cocos gran positivos los otros 10 pacientes (50%) (ver tabla 4).

**Tabla 4. Microorganismos encontrados con mayor resistencia.**

<b>Microorganismo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	23.8
<i>Escherichia Coli</i>	3	14.3
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	14.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	14.3
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	14.3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	9.5
<i>Stenotrophomona maltophilia</i> *	2	9.5
Total	21	100.0

\*Un paciente mostró *S. hominis* y *S. maltophilia* en conjunto

- En la tabla 4 se muestra que los bacilos gram negativos aislados mayormente correspondieron al grupo de las enterobacterias en 11 casos (52.3%), *Escherichia coli* con 3 casos, *Enterobacter cloacae* en 3 casos, las Xantomonas entre ellas *Pseudomonas auruginosa* con 3 casos y *Stenotrophomona maltophilia* en dos casos correspondiendo al 9.4%, (esta última cabe destacar muestra resistencia intrínseca a múltiples antibióticos). Los cocos gram positivos aislados correspondieron al otro 47.6% de nuestra muestra (10 casos) donde *Staphylococcus aureus* fue el más prevalente con un 23.8% (5 casos), *S. hominis* en 3 casos más, seguido de *Staphylococcus coagulasa* negativos como *S. epidermidis* en 2 pacientes.

- Los pacientes de la muestra que presentaron neutropenia durante el estudio mostraron mayor resistencia con respecto a los no neutropénicos en un 75% respectivamente (15 casos).
- A pesar de que en todos los casos de la muestra se inició tratamiento empírico al ingreso, el 100% (20 casos) de los pacientes desarrollaron resistencia a los diferentes antimicrobianos, siendo *S. aureus* y *E. coli* los gérmenes que desarrollaron mayor resistencia a éste tipo de tratamiento, a pesar de que eran antimicrobianos específicos para tales bacterias (Ver tabla 5).

**Tabla 5. Manejo empírico de los diferentes gérmenes encontrados.**

Tratamiento Empírico	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
<i>S. aureus</i>	3	3	1	1	2										
<i>E. coli</i>			1		1	2	2	1	1						
<i>S. hominis</i>		1	1			1				1	1				
<i>E. cloacae</i>		2	1									1	1		
<i>S. hominis + S. maltophilia</i>				1					1					1	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	1	1		1						1			
<i>S. maltophilia</i>			1					1							
<i>S. epidermidis</i>	1	1	1			1									1

El número en cada celda corresponde al número de casos

- |                               |                 |
|-------------------------------|-----------------|
| A. Ceftazidima                | I. Metronidazol |
| B. Clindamicina               | J. Meropenem    |
| C. Amikacina                  | K. Cefuroxima   |
| D. Cefotaxima                 | L. Cefalotina   |
| E. Dicloxacilina              | M. Fluconazol   |
| F. Vancomicina                | N. Ampicilina   |
| G. Ciprofloxacino             | O. Imipenem     |
| H. Trimetoprim/Sulfametoxazol |                 |

- En la tabla 6 podemos observar los tipos de fármacos usados para las diferentes patologías encontradas en nuestro estudio; encontrando que los quimioterapéuticos usados se encuentran dentro de los agentes que causan marcada y moderada neutropenia.

**Tabla 6. Manejo con quimioterapia de cada paciente de la muestra.**

Paciente	Quimioterapia
1	Metotrexate
2	Cisplatino
3	Ciclofosfamida, Vincristina, Adriamicina
4	Adriamicina, L-asparginasa, Vincristina
5	Ciclofosfamida, Etopósido
6	Cisplatino, Adriamicina, Cardioxane
7	Ciclofosfamida, Topotecan
8	Adriamicina, Cardioxane, Cisplatino
9	Vincristina, Adriamicina, Prednisona
10	Vincristina, Metotrexate, Prednisona
11	Vincristina, Adriamicina, Cardioxane
12	Vincristina, Adriamicina, Prednisona
13	Dexametasona, Vincristina, Daunorrubicina, L-asparginasa
14	Vincristina, Metotrexate
15	Vincristina, Metotrexate, Prednisona
16	Ciclofosfamida, Adriamicina
17	Vincristina, Metotrexate
18	Vincristina, Adriamicina, Cardioxane, Prednisona
19	Ara C, Etopósido
20	Vincristina, Metotrexate

- Los pacientes que presentaron fiebre durante el estudio mostraron patógenos resistentes hasta en un 85% de la muestra (17 casos). El sitio de mayor frecuencia para el aislamiento de los gérmenes fue en catéter central en un 55% (11 casos), seguido de hemocultivos periféricos en un 25% (5 casos) y restando con el 10% catéter puerto (2 casos) y venoclísis con el mismo 10% correspondiendo a 2 casos. De los pacientes con germen aislado multiresistente, el 90% de la población tenía acceso venoso (18 casos).

- En la tabla número 7 se observa el tipo de sensibilidad de los gérmenes encontrados con respecto a los antimicrobianos usados en cada paciente del estudio.

**Tabla 7. Sensibilidad de los gérmenes con respecto a los antimicrobianos usados.**

Sensibilidad	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
<i>S. aureus</i>	3	3	3	1	1	1	1							
<i>E. coli</i>						1	3	3	2	1	1			
<i>E. cloacae</i>					3	1	3	3	3	1		1		
<i>P. aeruginosa</i>					2		2	2	2	2				
<i>S. hominis</i>	2												1	
<i>S. epidermidis</i>	2													
<i>S. hominis</i> + <i>S. maltophilia</i>	1													1

El número en cada celda corresponde al número de casos

- |                  |                                |
|------------------|--------------------------------|
| A. Vancomicina   | H. Amikacina                   |
| B. Dicloxacilina | I. Meropenem                   |
| C. Rifampicina   | J. Ciprofloxacino              |
| D. Linezolid     | K. Ceftazidima                 |
| E. Cefepime      | L. Gentamicina                 |
| F. Cefotaxima    | M. Teicoplanina                |
| G. Imipenem      | N. Trimetroprim/Sulfametoxazol |

- En la tabla 8 se observan los gérmenes que presentaron sensibilidad intermedia con los antimicrobianos en cada paciente del estudio.

**Tabla 8. Gérmenes con sensibilidad intermedia con respecto a medicamentos usados.**

INTERMEDIO	Levofloxacino	Cefotaxima	Vancomicina
<i>Stenotrophomona maltophilia</i>	1		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	
<i>Staphylococcus aureus</i>			1

- En la tabla 9 se observan los gérmenes que presentaron resistencia a los antimicrobianos usados en cada paciente.

**Tabla 9. Resistencias encontradas con los medicamentos utilizados.**

Resistencia	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
<i>S. aureus</i>	1	1	1	3	1										
<i>E. coli</i>		1	1			1	2	1	1			3			
<i>S. hominis</i>	2			1				1		1	1				
<i>E. cloacae</i>		1	2									2			
<i>S. hominis</i> + <i>S. maltophilia</i>	1												1		
<i>P. aeruginosa</i>		2	2									1			
<i>S. maltophilia</i>			1						1					1	
<i>S. epidermidis</i>	1			1								1			1

- |                   |                               |
|-------------------|-------------------------------|
| a) Dicloxacilina  | i) Trimetoprim/Sulfametoxazol |
| b) Ceftriaxona    | j) Amoxicilina/Clavulanato    |
| c) Ceftazidima    | k) Cefuroxima                 |
| d) Clindamicina   | l) Cefotaxima                 |
| e) Meropenem      | m) Amikacina                  |
| f) Gentamicina    | n) Ticarcilina                |
| g) Ciprofloxacino | o) Imipenem                   |
| h) Cefepime       |                               |

- En la tabla 10 se observa las neoplasias encontradas en relación a los gérmenes con mayor resistencia.

**Tabla 10. Relación de neoplasias con gérmenes encontrados.**

Diagnóstico	A	B	C	D	E	F	G
Leucemia Aguda Linfoblástica	xxxxxx			xx		x	
Osteosarcoma		x	xx				
Linfoma anaplásico					x		
Rabdomiosarcoma					x		x
Hepatoblastoma				x			
Leucemia Mielocítica Aguda M5					x		
Linfoma linfoblástico							x
Neuroblastoma		x					
Leucemia Mielocítica aguda M7						x	

\*El número de "x" corresponde al número de repeticiones del mismo organismo.

A. *S. aureus*

B. *E. coli*

C. *E. cloacae*

D. *P. aeruginosa*

E. *S. hominis*

F. *S. epidermidis*

G. *S. maltophilia*

## DISCUSIÓN

Durante las últimas dos décadas el abordaje de los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia ha implicado la hospitalización para la administración parenteral de antimicrobianos de amplio espectro hasta que se logra la defervescencia. Esta conducta ha disminuido considerablemente la mortalidad asociada a los episodios de neutropenia y fiebre. En el Hospital del Niño DIF, no se había realizado ningún estudio de investigación que analizara el impacto en la resistencia antimicrobiana de una población susceptible como el paciente onco-hematológico. Estudiamos a una población de 20 pacientes, con la finalidad de entender la frecuencia y características de la resistencia a antimicrobianos.

A través de la selección específica de pacientes, decidimos conocer la frecuencia de las resistencias antimicrobianas, determinar cuáles bacterias son las que muestran mayor resistencia a antibióticos específicos en pacientes onco-hematológicos, conocer las características de las resistencias antimicrobianas, para finalmente determinar el tipo de neoplasia que más resistencia a fármacos presenta. Uno de los inconvenientes de nuestra población de estudio fue el tamaño de la muestra, no obstante, no dista mucho de los estudios de prevalencia que se han hecho en otras partes del mundo. En el estudio publicado por Oppenheim no se da a conocer la frecuencia de aislamiento en la población pediátrica<sup>41</sup>, en nuestro medio pudimos determinar que 45% de los aislamientos se encuentran en pacientes con leucemia linfocítica aguda L1, seguidos de Osteosarcoma en un 15% y leucemias mielocíticas, linfomas y neuroblastoma, lo cual en cierta manera se asocia a la frecuencia de enfermedades neoplásicas en la población pediátrica. Diversas publicaciones<sup>2, 5, 20</sup> han concordado que los gérmenes Grampositivos representan entre el 60 % a 70 % de las infecciones microbiológicamente documentadas. Este dato es sumamente interesante si analizamos que en nuestros pacientes, la tasa de aislamiento es inversa a lo publicado en la literatura; siendo mayor el número de bacilos Gramnegativos 55% vs 45%, muy similar a lo reportado en el estudio de Cheguirian y Cols.<sup>42</sup> en donde se demostró una mayor prevalencia para bacilos gram-negativos (45.8%), seguidos de cocos Gram-positivos (35.7%) y levaduras (18.5%)<sup>42</sup>, en que el paciente onco-hematológico es susceptible de ser invadido por su propia flora. En nuestro medio el grupo bacteriano que se aisló con más frecuencia correspondió a bacilos Gram negativos perteneciente al grupo de las enterobacterias. En Latinoamérica, la prevalencia de betalactamasas oscila, según los países, entre 5 y 32% para *E. coli* y entre 26 y 73% para *K. pneumoniae*<sup>43</sup>. Los datos publicados por el comité de resistencia a antibacterianos de la Asociación Panamericana de Infectología (API) para el período 2003-2004 fueron del 2-18% para *E. coli* y del 20- 57% para *K. pneumoniae*<sup>43</sup>, en la caso de nuestro hospital *E. coli* es uno de los principales agentes etiológico de nuestra población, ocupando el segundo lugar con 14.2% de todos los aislamientos, situación menor a lo publicado por el API, pero que casi se equipara si extrapolamos el desarrollo social de México y de las poblaciones latinoamericanas.

Uno de los aspectos importantes que debemos considerar en el manejo de los pacientes neutropénicos febriles es el tipo de tratamiento que deben de tener. Este es el motivo por el que hay que evaluar la situación epidemiológica del lugar donde se encuentra el niño internado. A comienzos de 1970 los bacilos gram-negativos eran responsables del 80% de las infecciones bacterianas. La mayoría de las veces éstas eran causadas por *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*<sup>2</sup>. Para 1990 se invirtió el perfil epidemiológico, encontrando que los microorganismos que se recuperaban con más frecuencia eran Grampositivos como el estafilococos coagulasa negativos (ECN), *Staphylococcus aureus*, y más recientemente, *Streptococcus grupo viridans* y *Enterococcus spp*<sup>2,20</sup>, lo que hizo declinar la proporción de infecciones producidas por bacilos Gramnegativos a menos del 30% del total de las bacteriemias. En nuestro estudio, la frecuencia de aislamiento de cocos gram positivos correspondieron al 47.6% de nuestra muestra (10 casos), donde *Staphylococcus aureus* fue el más prevalente con un 23.8% (5 casos), seguido de *S. hominis* en 3 casos más (14.2%) y por último *Staphylococcus coagulasa negativos* como *S. epidermidis* en 2 pacientes (9.5%), aun así la prevalencia más importante sigue siendo de microorganismos Gramnegativos.

En el caso de los pacientes con neutropenia la tasa de resistencia es mayor con respecto a los no neutropénicos y por consiguiente se eleva la mortalidad hasta en un 80-100%, esta consideración se presenta debido a lo pobre inmunidad del niño neutropénico, y a factores de riesgo como el estadio de la enfermedad y el recuento absoluto de neutrófilos menor a 200, es por este tipo de situaciones que el paciente onco-hematológico debe tener precauciones adicionales para evitar los cuadros infecciosos<sup>17</sup>. Los esquemas antimicrobianos empíricos en este tipo de pacientes deben evaluarse periódicamente para tratar de encontrar un esquema que ofrezca la mayor cobertura para los microorganismos aislados con más frecuencia, con el fin de obtener mayor eficacia clínica<sup>17</sup>. En el caso de nuestro estudio los pacientes que presentaron fiebre durante el estudio mostraron patógenos resistentes hasta en un 85% (17 casos) de la muestra, siendo el sitio de mayor frecuencia para el aislamiento de los gérmenes el catéter central en un 55% (11 casos), seguido de hemocultivos periféricos en un 25% (5 casos) restando con el 10% catéter puerto y venoclisis con 2 casos cada uno, éste aspecto de nuestra investigación permite proponer una capacitación más intensiva en la población médica y de enfermería para facilitar la administración de soluciones endovenosas o medicamentos, con la finalidad de evitar infecciones relacionadas a estas líneas vasculares en pacientes neutropénicos febriles para disminuir morbilidad en este grupo. Por otra parte, no debemos olvidar que la neutropenia severa es considerada por sí misma como un factor de riesgo para su desarrollo<sup>8</sup>. Nuestro estudio permite analizar lo propuesto por la IDSA (infectious disease society American)<sup>43</sup>, si consideramos que 90% (18 casos) de la población tenía acceso venoso con aislamiento de un germen multirresistente y nuestra población tiene más aislamiento de gram negativos, ¿Cómo manejar lo propuesto por la IDSA? quién señala en su guía para manejo de pacientes con neutropenia y fiebre la inclusión de vancomicina en un esquema antimicrobiano empírico inicial en pacientes con sospecha clínica de infección severa relacionada a catéter, debido a la elevada frecuencia de cocos gram positivos<sup>1</sup>, este aspecto

es muy controversial debido a que en el Hospital del Niño DIF, a pesar de tratamiento empírico al ingreso, el 100% de los pacientes de nuestra serie desarrollaron resistencia a los diferentes antimicrobianos, con una tasa mayor para *S. aureus* y *E. coli*.

Uno de los más grandes avatares a los que se enfrentara el médico en los próximos años es el de las resistencias antimicrobianas, las cuales ya representan un problema de gran importancia clínica y epidemiológica mundial. Existen diversos artículos sobre infecciones nosocomiales en el país, pero la importancia del éste estudio es valorar la frecuencia, el germen en que se presentan resistencias en estos pacientes, ya que es común que requieran antibióticos de amplio espectro.

La quimioterapia tuvo un papel importante en el estudio, ya que como se habló anteriormente en este trabajo, de acuerdo al tipo de quimioterapia se puede producir un diferente grado de neutropenia; demostrándose así el hecho que a quimioterapias más agresivas, mayor grado de neutropenia, infección y desarrollo de resistencias antimicrobianas.

## CONCLUSIONES

- Es un hecho que las bacterias multirresistente en este grupo de paciente son de tipo nosocomiales, primordialmente sin un grupo específico de germen por lo que es importante insistir en identificar factores de riesgo y medidas de prevención para evitar infecciones.
- La Leucemia linfoblástica aguda L1, continúa siendo por excelencia el cáncer más común en niños por lo tanto requiriendo manejo para la misma, y al ser este tipo de quimioterapias, aplásicas para la médula ósea donde se favorece la aparición de infecciones recurrentes y por lo tanto mayor uso de antimicrobianos dándose así las multirresistencias.
- La neutropenia en sus diferentes grados continúa siendo uno de los factores principales para desarrollar multirresistencia en este grupo de pacientes.
- Es un hecho importante el que tener un acceso venoso manejado sin la prevención adecuada y sin el personal capacitado predispone a infecciones recurrentes y por lo tanto a resistencias antimicrobianas importantes, siendo facto de riesgo para desarrollar multirresistencia el uso de acceso central
- Es importante el manejo empírico con base al conocimiento de la epidemiología local y las resistencias de las bacterias propias de nuestro centro hospitalario, esto permite iniciar tratamientos con base empírica y una vez logrado el aislamiento considerar la posibilidad de resistencia en los gérmenes que se encuentran comúnmente en estos pacientes, de esta manera se disminuye la morbi-mortalidad, las complicaciones y los costos asociados a la multifarmacorresistencia en pacientes onco-hematológicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Dufort y Alvarez G. Guía para el Tratamiento del Paciente con Neutropenia Febril. Arch Pediatr Urg 2009;80: 37-42.
- 2.- Gaytan MJ, Mateos GE, Sánchez CE, González LJ, Casanova CL, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. Arch Med Res 2000; 31: 388-92.
- 3.- Santoya de P. ME, Rabagliati B. Consenso manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev Chil Infect 2005; 22 (Supl 2): S79.
- 4.- Gaytán-Martínez J, Ávila-Moran M, Mata-Marin JA. Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias, hematológicas, fiebre y neutropenia. Gac Méd Méx 2011; 147: 325-32.
- 5.- Fernández Alonso R, González García ME, Fernández García J. Profilaxis antimicrobiana en el paciente neutropénico. Rev Clin Esp 2004; 204(12): 645-8.
- 6.- Manterola A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, Arias F, Domínguez MA, et al; Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27: (Supl 3): 33-43.
- 7.- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R. Fever in the pediatric and young adult patient with cáncer: A prospective study of 10 001 episodes. Medicine 1982; 61: 153-165.
- 8.- Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. En: Pizzo PA, Poplack DG (eds.). Principles and practices in pediatric oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997:1069.
- 9.- Hersh E, Gutterman J, Mavligit GM. Effect of haematologic malignancies and the treatment on host defense factors. Clin Haematol 1976; 5:425-432.
- 10.- Rubin RH, Ferraro MJ. Understanding and diagnosing infectious complications in the immunocompromised host. Hematol Oncol Clin North Am 1988; 74:795-810.
- 11.- DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles and practice of oncology. Philadelphia: WB Saunders 1993: 326-329.

- 12.- Gianni AM, Bregni M, Siena S. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor of granulocyte colony-stimulating factor infusion makes high-dose etoposide a safe outpatient regimen that is effective in lymphoma and myeloma patients. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1955-1962.
- 13.- Griffin TC, Buchanan GR. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: Implications for discontinuation of antibiotics and early hospital discharge. *J Pediatr* 1992; 121: 28-36.
- 14.- Bodey GP. Patients with neutropenia: Old and new treatment modalities. Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17( Suppl 2 ): S 378-384.
- 15.- Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patient. *Cancer Invest* 1998; 6: 167-184.
- 16.- Pizzo PA, Commers JR, Cotton DJ. Approaching the controversies in the antibacterial management of cancer patient. *Am J Med* 1984; 76: 436-445.
- 17.- Torres Harrys A. Neutropenia Febril: una revisión del tema. En [http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE\\_3187.pdf](http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_3187.pdf) . Acceso 12 enero 2012.
- 18.- Peterson LR. Apretando el globo de los antibióticos: efectos del uso de diversas clases de antimicrobianos sobre la aparición de resistencias *Clin Microbiol Infect* (ed. cast). 2005; 11 Suppl 5: S4-16.
- 19.- Morales JJ, Andrade Vásquez JK. Factores asociados a mortalidad y patrones de susceptibilidad antibiótica en bacteriemias por *Pseudomonas aeruginosa*. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2006; 63: 291-300.
- 20.- Bruckner L, Gigliotti S. Viridians Group Streptococcal Infections Among Children With Cancer and the importance of Emerging Antibiotic Resistance. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17(3):153-60.
- 21.- Low DE. Appropriate antibiotic use. The Royal Society of Medicine Press; ed Edika Med España, 2001, 10: 202-206.
- 22.- Kritsotakis, el Gikas A. surveillance of antibiotic use in hospitals methods, trends and targets *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:701-4
- 23.- McGeer A. News in antimicrobial resistance: documenting the progress of pathogens. *Infect control Hosp. Epidemiology* 2004; 25:97-8

- 24.- Livermore DM. Bacterial resistance origins epidemiology and impact. Clin Infect Dis. 2003;36 Suppl 1: S11-23.
- 25.- Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. Ann Intern Med 2001; 134: 298-314.
- 26.- Rello J, Gallego M, Mariscal D. The Value of routine microbial investigation in ventilator associated pneumonia AM J Respir Crit Care Med 1997; 156:196-200.
- 27.- Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically in patient. Chest 1999; 115:462-55.
- 28.- Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000; 118: 146-55.
- 29.- Iregui M, Woed S. Sherman G. Clinical importance of delay in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator associated pneumonia. Chest 2002; 122:262-8.
- 30.- Kang CI, Kim SH, Park WB. Bloodstream infections, caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors form mortality and impact of an inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49:760-6.
- 31.- Du B, Long Y,Liu H. Extende-spectrum betalactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae bloodstream infection risk factors and clinical outcomes. Intensive Care Med 2002;28: 1718-23
- 32.- Carmelli Y, Troilett N, Karchmer AW. Heathl and economic outcomes of antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa. An inter Med. 1999; 159:1127-32.
- 33.- Lautenbach E, Weiner MG, Nachamkin I. Imipenem resistance among Pseudomonas aureginosa isolates: risk factors for infection and impact of resistance on clinical and economic outcomes. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006; 27: 893-900.
- 34.- Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of Acinetobacter baumannii infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case- control studies. Crit Care. 2006; 10 R48.

- 35.- Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis *Clin Infect Dis*. 2003; 36:53-9.
- 36.- Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A. A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and susceptible enterococcal bacteremia. *Disinfect Microbiol Infect Dis*. 2000;36: 53-9.
- 37.- Pena A, Pujol M, Ardenuy C. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J. Hosp Infect Dis*. 2001; 47:53-9.
- 38.- Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulos GM. Health and economic outcomes of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch inter Med* 2002; 162:185-90.
- 39.- Garnacho J, Solé-Violan J, Sa-Borges M. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients. *Crit Care Med*. 2003, 31:2478-82
- 40.- Shorr AF, Combes A, Kollef MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prolongs intensive care unit stay in ventilator-associated pneumonia, despite initially appropriate antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2006; 34:700-6.
- 41.- Oppenheim A. The changing pattern of infection neutropenic patients. *J Antimicrob Chem* 1998; 41, Suppl D, 7-11.
- 42.- Chegurián ML, Carvajal LR, Ledesma EM, Enrico MC, Reale AL, Culasso C, et al; Prevalencia de microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos. *Rev. Argent. Microbiol*. 2008; 40:111-115.
- 43.- Casellas J. M. Informe del Comité de resistencias a Antibacterianos de la API, periodo 2003-2004. *Rev Panamer Infect* 2004, 6:4.

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA \_\_\_\_\_ HORA \_\_\_\_\_

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

EXPEDIENTE \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_

GÉNERO \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

USO Y TIPO DE ANTIMICROBIANO SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

CUAL(ES) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO DE TX ANTIBIÓTICO \_\_\_\_\_

FECHA TÉRMINO DE TX ANTIBIÓTICO \_\_\_\_\_

DÍAS DE TX ANTIBIÓTICO \_\_\_\_\_

MICROORGANISMO AISLADO \_\_\_\_\_

ANTIBIOGRAMA \_\_\_\_\_