



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



HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

TRABAJO TERMINAL

**PERFIL DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN AISLAMIENTOS DE
EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES CON CÁNCER EN
EL HOSPITAL DEL NIÑO DE 2018 - 2023**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA MÉDICA

QUE PRESENTA LA MÉDICO CIRUJANO

YOLANDA SANTIAGO VICENTE

M.C. ESP Y SUB ESP. PATRICIA CABRERA MORALES
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

DR. EN Q. JOSÉ ROBERTO PIOQUINTO MENDOZA
DOCTOR EN QUÍMICA
CODIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, OCTUBRE DEL 2025

DE ACUERDO CON EL REGLAMENTO INTERNO DE LA COORDINACIÓN DE POSGRADO DEL
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA, AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO TERMINAL
TITULADO:

**PERFIL DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN AISLAMIENTOS DE
EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES CON CÁNCER EN
EL HOSPITAL DEL NIÑO DE 2018 - 2023**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA QUE SUSTENTA
LA MÉDICO CIRUJANO:

YOLANDA SANTIAGO VICENTE

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, OCTUBRE DEL 2025

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. JOSÉ ANTONIO HERNÁNDEZ VERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

M.C. ESP. ALFONSO REYES GARNICA
JEFE DEL ÁREA ACADEMICA DE MEDICINA

DR. EN C. OSVALDO ERIK SÁNCHEZ HERNÁNDEZ
COORDINADOR DE POSGRADO

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

MTRO. CÉSAR GUTIÉRREZ CHÁVEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. PERLA PÉREZ TÉLLEZ GIRÓN
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. PERLA PÉREZ TÉLLEZ GIRÓN
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. PATRICIA CABRERA MORALES
SUBESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
DIRECTORA DEL TRABAJO TERMINAL

DR. EN Q. JOSÉ ROBERTO PIOQUINTO MENDOZA
DOCTOR EN QUÍMICA
CODIRECTOR DEL TRABAJO TERMINAL



HOSPITAL DEL NIÑO DIF



Pachuca de Soto, Hgo., a 13 de octubre de 2025
HNDIF.D.CEI-No.OF. 3274/X/2025

M.C. YOLANDA SANTIAGO VICENTE
Residente de tercer año de la Especialidad en Pediatría
PRESENTE

ASUNTO: AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE PROYECTO

Por medio de la presente hago de su conocimiento que, derivado de la revisión de su proyecto de investigación titulado: **“PERFIL DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN AISLAMIENTOS DE EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES CON CÁNCER EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DE 2018 - 2023”** y con número de registro en el Hospital del Niño DIF Hidalgo correspondiente al trabajo terminal del programa de Especialidad en Pediatría de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ha sido aprobado para su impresión.

MTRO. CÉSAR GUTIÉRREZ CHÁVEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF
HIDALGO

M. C. ESP. PERLA PÉREZ TÉLLEZ GIRÓN
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. Y SUB ESP. PATRICIA CABRERA
MORALES
DIRECTOR DE TRABAJO TERMINAL

DR. EN Q. JOSÉ ROBERTO PIOQUINTO
MENDOZA
CODIRECTOR METODOLÓGICO

C.c.p. Expediente
CGCH/PCM/PTG/JRM



DEDICATORIA

A mis padres, por su amor, apoyo y ejemplo constante. Gracias por enseñarme el valor del esfuerzo, la responsabilidad y la humildad, por acompañarme en cada paso de este camino y por darme las herramientas para alcanzar mis metas. Todo lo que soy se lo debo a ustedes.

A mis hermanas, por ser la razón más profunda que me llevó a elegir pediatría. Por inspirarme con su ternura, su alegría y su manera de ver la vida. Gracias por recordarme, desde siempre, la importancia de cuidar, proteger y comprender el mundo de los niños

A los médicos y maestros, por su paciencia, dedicación y por compartir con generosidad sus conocimientos, dejando en mí una huella que trasciende lo académico.

Y a todos los niños, por su fortaleza, su inocencia y su capacidad de enseñar sin palabras. Gracias por recordarme el verdadero sentido de esta profesión y por ser la inspiración más grande para seguir aprendiendo.

ÍNDICE GENERAL

Índice de figuras	iv
índice de tablas.....	v
Abreviaturas.....	1
Resumen.....	3
Abstract.....	4
Marco teórico.....	5
Justificación	13
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación	14
Hipótesis	15
Objetivos (general y específicos)	16
Metodología	17
- Diseño de estudio	17
- Selección de la población	17
- Criterios de inclusión	17
- Criterios de exclusión.....	17
- Criterios de eliminación.....	17
- Marco muestral	17
- Tamaño de la muestra	18
- Muestreo.....	18
Definición operacional de variables.....	19
Instrumentos de recolección	22
Aspectos éticos	23
Análisis estadísticos.....	24
Resultados	25
Discusión	34
Conclusiones	37
Referencias	38
Anexos.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Diagnósticos oncológicos	25
FIGURA 2. Grado de mielotoxicidad de la quimioterapia administrada previo al evento de fiebre y neutropenia	26
FIGURA 3. Días transcurridos a partir de la última quimioterapia hasta el diagnóstico de fiebre y neutropenia	26
FIGURA 4. Frecuencia de los diferentes sitios de infección en pacientes con fiebre y neutropenia.....	27
FIGURA 5. Recuento absoluto de neutrófilos al momento del diagnóstico de fiebre y neutropenia	27
FIGURA 6. Niveles séricos de PCR al momento del diagnóstico de fiebre y neutropenia	28
FIGURA 7. Niveles séricos de PCT al momento del diagnóstico de fiebre y neutropenia	28
FIGURA 8. Frecuencia de aislamientos positivos en los distintos tipos de cultivos..	29
FIGURA 9. Frecuencia de cada uno de los resultados del antibiograma: sensible, intermedio y resistente	30
FIGURA 10. Días de estancia hospitalaria	33

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Agentes infecciosos encontrados en 167 episodios de fiebre y neutropenia	29
Tabla 2. Antibiograma E. coli	31
Tabla 3. Antibiograma S. epidermidis	31
Tabla 4. Antibiograma P. aeruginosa	31
Tabla 5. Antibiograma S. aureus	32
Tabla 6. Antibiograma K. pneumoniae	32

ABREVIATURAS

AMB.....	Anfotericina B
AMK.....	Amikacina
AMP.....	Ampicilina
AMP / SUL.....	Ampicilina Sulbactam
AMX / CLAV.....	Amoxicilina / ácido clavulánico
ASCO.....	American Society of Clinical Oncology
CAS.....	Caspofungina
CAZ.....	Ceftazidima
CFP.....	Cefepima
CIP.....	Ciprofloxacino
CLA.....	Claritromicina
CLSI.....	Clinical and Laboratory Standards Institute
CLIN.....	Clindamicina
COL.....	Colistina
CTM.....	Cefotaxima
CTX.....	Ceftriaxona
ERT.....	Ertapenem
FEN.....	Fenazopiridina
FLU.....	Fluconazol
FN.....	Fiebre y neutropenia
FOS.....	Fosfomicina
FOX.....	Cefoxitina
GEN.....	Gentamicina
IDSA.....	Infectious Diseases Society of America
IFI.....	Infección fúngica invasiva
IPM.....	Imipenem

LEV.....	Levofloxacino
LZD.....	Linezolid
MER.....	Meropenem
MTZ.....	Metronidazol
NIT.....	Nitrofurantoína
OXA.....	Oxacilina
PCN.....	Bencilpenicilina
PCR.....	Proteína C reactiva
PCT.....	Procalcitonina
PIP/TAZ.....	Piperacilina / Tazobactam
RAN.....	Recuento absoluto de neutrófilos
RFA.....	Reactantes de fase aguda
RIF.....	Rifampicina
TET.....	Ticiclina
TMP/SMX.....	Trimetoprim / Sulfametoxazol
VAN.....	Vancomicina
VOR.....	Voriconazol

RESUMEN

La fiebre y neutropenia en pacientes pediátricos constituye una urgencia médica debido al alto riesgo de presentar infecciones graves ocasionadas especialmente por bacterias resistentes. Se ha comprobado que la resistencia antimicrobiana se ha incrementado en los últimos años además de que ha habido cambios en cuanto a la frecuencia de los microorganismos causantes de los cuadros infecciosos. **OBJETIVO.** Determinar la presencia de asociación entre el perfil de resistencia bacteriana y la mortalidad en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital del niño DIF durante el período de 2018 a 2023. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo en el servicio de oncología del Hospital del Niño DIF Hidalgo durante el período de 2018 a 2023. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de fiebre y neutropenia, en quienes se obtuvieron distintos cultivos al momento de su ingreso y estancia hospitalaria. Se analizaron las características clínicas, los microorganismos aislados y su perfil de resistencia a antibióticos. **RESULTADOS.** Se registraron un total de 167 episodios de fiebre y neutropenia con aislamiento positivo, se encontró predominio de bacilos gramnegativos seguidos de cocos grampositivos. Las bacterias gramnegativas presentaron altos niveles de resistencia a cefalosporinas de tercera generación mientras que, en los grampositivos, la resistencia más frecuente fue a oxacilina. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el perfil de resistencia ($p = 0.227$), sin embargo, sí la encontramos entre la mortalidad y los días de estancia hospitalaria ($p = 0.01$) así como la elevación de proteína C reactiva ($p = 0.012$). **CONCLUSIONES.** Es necesario establecer políticas de manejo antibiótico basadas en la resistencia local, el monitoreo riguroso de reactivos de fase aguda, así como la priorización de medidas preventivas para reducir la mortalidad y morbilidad asociadas a la neutropenia febril en población pediátrica oncológica.

ABSTRACT

Fever and neutropenia in pediatric patients constitute a medical emergency due to the high risk of developing serious infections, especially caused by resistant bacteria. Antimicrobial resistance has been shown to have increased in recent years, in addition to changes in the frequency of microorganisms causing infectious conditions. **OBJECTIVE.** To determine the presence of an association between the bacterial resistance profile and mortality in pediatric patients with fever and neutropenia treated at the Hospital del Niño DIF (DIF Children's Hospital) during the period from 2018 to 2023. **MATERIALS AND METHODS.** A retrospective, observational study was conducted in the Oncology Department of the Hospital del Niño DIF (Hidalgo) from 2018 to 2023. Pediatric patients diagnosed with fever and neutropenia were included, from whom different cultures were obtained at the time of admission and hospital stay. Clinical characteristics, isolated microorganisms, and their antibiotic resistance profile were analyzed. **RESULTS.** A total of 167 episodes of fever and neutropenia with positive isolates were recorded. Gram-negative bacilli predominated, followed by gram-positive cocci. Gram-negative bacteria presented high levels of resistance to third-generation cephalosporins, while among gram-positive bacteria, the most frequent resistance was to oxacillin. No statistically significant association was found between mortality and the resistance profile ($p = 0.227$); however, a statistically significant association was found between mortality and length of hospital stay ($p = 0.01$), as well as elevated C-reactive protein ($p = 0.012$). **CONCLUSIONS.** Antibiotic management policies based on local resistance, rigorous monitoring of acute-phase reactants, and prioritization of preventive measures are needed to reduce mortality and morbidity associated with febrile neutropenia in the pediatric oncology population.

MARCO TEÓRICO

El presente capítulo tiene como finalidad sustentar teóricamente el estudio sobre la resistencia a antibióticos en pacientes con fiebre y neutropenia. Para ello se abordan los conceptos fundamentales relacionados con la fiebre neutropénica, el uso de antimicrobianos en este contexto clínico y los mecanismos y factores asociados al desarrollo de resistencia bacteriana. Asimismo, se revisan antecedentes relevantes y se identifican los principales desafíos actuales en el tratamiento empírico y dirigido de este padecimiento.

1. FIEBRE Y NEUTROPENIA

1.1 Definiciones

La fiebre y neutropenia (FN) constituye una urgencia médica frecuente en pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con neoplasias hematológicas o en tratamiento con quimioterapia. Esta condición se asocia a un alto riesgo de infección grave, dadas las limitaciones de la respuesta inflamatoria en estos pacientes.

Desde el punto de vista clínico, se define fiebre como una temperatura única $>38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura sostenida $>38^{\circ}\text{C}$ durante al menos una hora o en dos tomas separadas en un período de doce horas, en ausencia de otra causa evidente no infecciosa (1,2).

La neutropenia se define como una concentración de neutrófilos en sangre periférica <1500 células / mm^3 , siendo considerada neutropenia grave cuando el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es <500 células / mm^3 o cuando se espera que disminuyan por debajo de ese valor en las siguientes 48 horas. Se considera neutropenia profunda cuando el RAN es <100 células / mm^3 , circunstancia en que el riesgo de bacteriemia o sepsis incrementa significativamente. La duración y severidad de la neutropenia influyen directamente en el riesgo de infecciones invasivas (2).

1.2 Etiología: causas infecciosas y no infecciosas

La etiología es diversa e incluye tanto causas infecciosas como no infecciosas, siendo estas últimas menos frecuentes, pero clínicamente relevantes. En este contexto las infecciones bacterianas son la causa más común identificada, aunque en un número importante de casos no se logra aislar un agente etiológico. Se estima que hasta en un 50% de los casos se identifica una infección bacteriana y 20% presentan bacteriemia documentada, por ello la fiebre en un paciente con neutropenia siempre debe asumirse como un signo de posible infección grave hasta demostrar lo contrario (3). Entre las bacterias más frecuentemente identificadas se encuentran los gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* además de cocos grampositivos como *Staphylococcus*

aureus y *Streptococcus viridans*. La incidencia de cada uno varía según la epidemiología local y el uso de antimicrobianos de amplio espectro (4,5)

Las infecciones virales también representan una causa importante de fiebre en estos pacientes y pueden ocurrir solas o en coinfección con bacterias. Por su parte las infecciones fúngicas especialmente por *Candida spp* y *Aspergillus spp*, aunque menos frecuentes, son responsables de una proporción significativa de episodios en pacientes con neutropenia profunda (6,7).

Cabe mencionar que la etiología ha experimentado cambios importantes en las últimas décadas como resultado de diversos factores clínicos, terapéuticos, microbiológicos y epidemiológicos. Estos cambios afectan la distribución de agentes causales y tienen implicaciones directas en el manejo empírico y en las políticas de prevención de infecciones (8).

Uno de los principales factores responsables de la variación en la etiología es el uso extendido y prolongado de antibióticos profilácticos y terapéuticos, especialmente de fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Esto ha modificado el patrón microbiológico, favoreciendo la selección de cepas resistentes y el desplazamiento de bacterias gramnegativas (8).

Además, la introducción de nuevas estrategias de soporte como los dispositivos venosos centrales de larga permanencia, ha incrementado la frecuencia de infecciones por cocos grampositivos como *Staphylococcus coagulasa negativa*, *S. aureus* y *Enterococcus spp*. En regiones en donde no se emplean profilaxis antibióticas de manera sistemática persisten infecciones por bacilos gramnegativos (8).

Otro factor determinante ha sido la implementación de terapias inmunosupresoras más intensivas y trasplantes hematopoyéticos los cuales aumentan la duración y severidad de la neutropenia, favoreciendo la aparición de infección fúngica invasiva (IFI), especialmente en neutropenia prolongada (más de 7 días de duración) (9).

Por otro lado, la mayoría de las infecciones son monomicrobianas pero se ha documentado que las polimicrobianas tienen una frecuencia cada vez mayor de tal forma que actualmente representan el 10-15% de los casos (10,11). Debe tenerse en cuenta que las infecciones polimicrobianas pueden ser causadas sólo por bacterias o estar presentes al mismo tiempo hongos o virus. El 60-80% de las infecciones polimicrobianas tienen un componente gramnegativo y el 30-35% son causadas exclusivamente por múltiples especies de gramnegativos. (11)

Respecto al sitio de infección, las infecciones del tracto respiratorio ocurren con mayor frecuencia, seguidas por bacteriemia, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel e infecciones que se originan en la orofaringe y el tracto intestinal. Los sitios menos frecuentes incluyen el sistema nervioso central, huesos, articulaciones y órganos terminales como hígado y bazo [10,11]. La mayoría de las

infecciones documentadas microbiológicamente surgen de la microflora endógena del paciente y solo una pequeña porción se adquiere de fuentes exógenas o como resultado de la exposición ambiental [12]. Por lo tanto, muchas veces es posible anticipar la posible etiología de una infección y proporcionar una cobertura empírica adecuada basada en el sitio donde se originó la infección.

En cuanto a las causas no infecciosas se incluye a procesos inflamatorios asociados al tumor, fiebre paraneoplásica, reacciones adversas a fármacos, transfusiones, así como enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias (7).

1.3 Fisiopatología

La FN es el resultado de un equilibrio alterado entre un huésped inmunodeprimido y una microbiota que puede volverse patógena en condiciones de disbiosis, en un entorno clínico con múltiples factores de riesgo para la infección. Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa del sistema inmunológico innato frente a infecciones bacterianas y fúngicas, participan en la fagocitosis, la liberación de especies reactivas de oxígeno, enzimas líticas y formación de trampas extracelulares de neutrófilos. Su deficiencia funcional y cuantitativa compromete la capacidad del huésped para contener infecciones (13).

Durante la quimioterapia, los precursores mieloides en la médula ósea son suprimidos, disminuyendo la producción de neutrófilos y linfocitos. Adicionalmente la quimioterapia induce daño directo sobre las mucosas gastrointestinal y orofaríngea provocando mucositis y ulceraciones que alteran la integridad de las barreras epiteliales (14). Esta disrupción permite la traslocación de microorganismos comensales hacia el torrente sanguíneo lo que incrementa el riesgo de bacteriemia (14).

Además de la neutropenia, otros factores que contribuyen a la susceptibilidad infecciosa en estos pacientes incluyen la disfunción de monocitos y macrófagos, la linfopenia, hipogammaglobulinemia y el uso de dispositivos invasivos como catéteres venosos centrales, sondas o ventilación mecánica los cuales actúan como potenciales fuentes de colonización o infección nosocomial (15).

1.4 Abordaje diagnóstico

El abordaje diagnóstico en pacientes oncológicos con FN debe ser sistemático, precoz y orientado a identificar posibles focos infecciosos, dado el alto riesgo de evolución rápida hacia sepsis y shock séptico en esta población inmunocomprometida (1, 5, 16).

La evaluación inicial debe realizarse en los primeros 60 minutos tras la detección de fiebre, período conocido como hora dorada. Esta incluye una historia clínica detallada y exploración física completa, con atención a sitios comúnmente asociados a infección: cavidad oral, tracto gastrointestinal, piel, accesos venosos, tracto urinario y vías respiratorias (17).

De forma simultánea al examen físico, es fundamental la recolección de muestras microbiológicas antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico. Se recomienda obtener al menos dos hemocultivos, uno de acceso periférico y otro de catéter central si está presente (18). Además, debe considerarse:

- Urocultivo: especialmente si existen síntomas urinarios o antecedentes de instrumentación vesical.
- Radiografía de tórax: incluso en ausencia de síntomas respiratorios ya que puede haber neumonía sin signos clínicos evidentes.
- Cultivo de secreciones respiratorias: si hay tos, expectoración o infiltrados radiológicos
- Exudados o muestras de lesiones cutáneas o mucosas: si están presentes.
- Coprocultivo y panel viral fecal, ante diarrea persistente.
- Pruebas virales respiratorias rápidas, si hay síntomas compatibles.

A nivel de laboratorio, deben solicitarse de forma inmediata biometría hemática completa con recuento absoluto de neutrófilos (RAN), reactantes de fase aguda (RFA), así como pruebas de punción hepática y renal para ajustar la terapia antimicrobiana (19).

En pacientes con fiebre persistente, deterioro clínico o neutropenia prolongada (>7 días), se debe considerar la realización de estudios de imagen avanzada (tomografía, ultrasonido o resonancia magnética) y descartar infecciones por hongos oportunistas (19).

2. MANEJO ANTIMICROBIANO EN FIEBRE Y NEUTROPENIA

2.1 Indicaciones de terapia empírica

La aparición de fiebre en un paciente con neutropenia constituye una urgencia médica que requiere atención inmediata. Diversos estudios han demostrado que el inicio temprano del tratamiento antimicrobiano empírico, idealmente dentro de la primera hora tras la detección de fiebre, se asocia con una reducción significativa de la mortalidad, especialmente en pacientes con neutropenia profunda o prolongada (20,13).

La hora dorada para la administración de antibióticos en este grupo de pacientes se ha establecido debido a que el retraso en el inicio del tratamiento empírico se correlaciona con un peor pronóstico. En pacientes con bacteriemia oculta, cada hora de retraso del tratamiento puede incrementar significativamente el riesgo de complicaciones graves e incluso la muerte, particularmente cuando se trata de bacterias resistentes (21). Además, la implementación precoz de antibióticos de amplio espectro no solo reduce la progresión de la infección, sino que disminuye la necesidad de cuidados intensivos y acorta la estancia hospitalaria.

Por estas razones, las guías internacionales incluyendo las de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y de la American Society of Clinical Oncology

(ASCO) recomiendan que todo paciente oncológico con FN debe ser evaluado de forma inmediata e iniciar tratamiento antimicrobiano empírico dentro de los primeros 60 minutos tras la detección de la fiebre, incluso antes de contar con resultados microbiológicos o de laboratorio (13,22).

2.2 Esquemas antimicrobianos utilizados en Pediatría

Los esquemas antibióticos en pediatría se individualizan en función del riesgo clínico del paciente, el estado hemodinámico, el tipo de neoplasia, la duración y severidad de la neutropenia, el uso de catéteres venosos centrales, los antecedentes de colonización por bacterias resistentes y la epidemiología local. Se suele distinguir entre pacientes de riesgo alto y riesgo bajo.

En pacientes de bajo riesgo que presentan neutropenia de corta duración (menos de 7 días), sin comorbilidades significativas, con estabilidad hemodinámica y sin foco infeccioso evidente, puede considerarse el manejo ambulatorio con antimicrobianos orales. En estos casos una de las combinaciones recomendadas es amoxicilina con ácido clavulánico asociada a ciprofloxacino, siempre que no existan contraindicaciones para el tratamiento vía oral y se cuente con un seguimiento estrecho. Si se opta por tratamiento hospitalario en pacientes estables, pueden utilizarse antibióticos parenterales como ceftriaxona o cefepima como monoterapia empírica (23, 24)

En los pacientes de alto riesgo, definidos por presentar neutropenia profunda (<100 células / mm³), duración esperada mayor a 7 días, comorbilidades, foco infeccioso clínico evidente, inestabilidad hemodinámica, enfermedad hematológica activa o en tratamiento intensivo, se recomienda iniciar tratamiento hospitalario con antimicrobianos parenterales de amplio espectro (1, 25). Las opciones incluyen cefepima, ceftazidima, piperacilina con tazobactam o meropenem los cuales ofrecen cobertura contra bacilos gramnegativos incluyendo *P. aeruginosa* (1, 25).

En situaciones de inestabilidad clínica, sospecha de sepsis o deterioro agudo, se recomienda un abordaje más agresivo desde el inicio. Se debe considerar la combinación de un betalactámico antipseudomónico (como meropenem o piperacilina con tazobactam) con un aminoglucósido (generalmente amikacina) para ampliar el espectro antimicrobiano mientras se obtienen los cultivos y se determina la sensibilidad de los patógenos involucrados (1, 26).

La adición de cobertura contra cocos grampositivos, como vancomicina o linezolid, no está indicada de forma rutinaria, pero puede ser necesario en caso de sospecha clínica o evidencia de infecciones relacionadas con catéter venoso central, mucositis oral grave, infecciones de piel y tejidos blandos o antecedente de colonización por *S. aureus* resistente a meticilina u otros patógenos grampositivos resistentes (1, 27).

En caso de fiebre persistente más allá de 96 horas sin foco infeccioso claro y con antibióticos empíricos apropiados debe sospecharse una IFI, especialmente en

pacientes con neutropenia prolongada. En este contexto, se puede iniciar tratamiento empírico con equinocandinas como caspofungina, anfotericina B liposomal o azoles de segunda generación como voriconazol en función del contexto clínico (20, 28).

2.3 Criterios para la modificación del esquema antibiótico en fiebre y neutropenia

La modificación del tratamiento antibiótico en pacientes pediátricos con FN debe basarse en la evolución clínica, los hallazgos microbiológicos y la respuesta terapéutica. La persistencia de la fiebre tras 48 a 72 horas del inicio del esquema antimicrobiano empírico sin mejoría clínica obliga a reevaluar la cobertura antimicrobiana, especialmente en pacientes con neutropenia prolongada o profunda (13,23, 25).

El deterioro clínico, la aparición de nuevos signos de infección (hipotensión, dificultad respiratoria o alteración del estado mental) o la identificación de un patógeno resistente justifican el escalamiento del tratamiento, incluyendo agentes como carbapenémicos, aminoglucósidos o antifúngicos si se sospecha de IFI. Antecedentes de colonización por bacterias multirresistentes, presencia de dispositivos invasivos o infecciones localizadas también influyen en la decisión de modificar el esquema terapéutico (13,23, 25).

Por otro lado, si se logra la recuperación clínica y no se identifica un foco infeccioso, puede considerarse la desescalada del esquema, ajustándolo según cultivos y sensibilidad del agente aislado. La desescalada racional contribuye a reducir la toxicidad, la presión selectiva antimicrobiana y los costos hospitalarios (13,23, 25).

3.- RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

3.1 Definición de resistencia a antibióticos

La resistencia antimicrobiana se define como la capacidad de un microorganismo para sobrevivir o multiplicarse en presencia de un agente antimicrobiano que normalmente inhibiría o eliminaría su crecimiento (29). Desde el punto de vista clínico y microbiológico, se considera que una bacteria es resistente cuando presenta concentraciones mínimas inhibitorias superiores a los puntos de corte establecidos por organismos internacionales como el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) lo que implica una probabilidad elevada de fracaso terapéutico con el antibiótico en cuestión, incluso a dosis estándar (30).

3.2 Mecanismos de resistencia bacteriana

Los mecanismos de resistencia pueden clasificarse en intrínsecos o adquiridos. Los mecanismos intrínsecos son propios de la especie bacteriana e incluyen la impermeabilidad de la membrana externa, la presencia de membranas de eflujo y la ausencia del blanco molecular del antibiótico (31). Por otro lado, los mecanismos adquiridos pueden desarrollarse mediante mutaciones espontáneas o mediante la

adquisición de genes de resistencia a través de elementos móviles como plásmidos, transposones o integrones, facilitando la transferencia horizontal entre especies (32).

Entre los mecanismos más frecuentes en pacientes oncológicos destacan:

- Producción de betalactamasas
- Modificación del sitio blanco
- Bombas de eflujo
- Alteración de la permeabilidad
- Inactivación enzimática de aminoglucósidos.

El tratamiento oncológico induce una inmunosupresión profunda caracterizada por neutropenia, disfunción de linfocitos T y B y alteraciones en la integridad de las barreras epiteliales. Estas condiciones permiten la traslocación de bacterias comensales al torrente sanguíneo y favorecen infecciones invasivas por cepas oportunistas que frecuentemente albergan genes de resistencia adquiridos. Se ha observado también, que la propia respuesta inmune alterada del paciente oncológico dificulta la contención inicial de la infección, permitiendo que sepsas resistentes se multipliquen sin oposición generando bacteriemias persistentes o infecciones localizadas de difícil erradicación (31,33).

A nivel molecular, se ha identificado que ciertas citocinas proinflamatorias liberadas en pacientes inmunodeprimidos con infecciones resistentes como TNF- α , IL-6 y IL-1B, inducen cambios en la expresión de proteínas bacterianas relacionadas con bombas de eflujo o resistencia por biopelículas, lo que evidencia que el microambiente inflamatorio también modula la fisiopatología de la resistencia (34).

Además, la disrupción del microbioma intestinal causada por antibióticos de amplio espectro y quimioterapia genera un desequilibrio ecológico, eliminando bacterias beneficiosas y permitiendo la proliferación de bacterias multirresistentes como *Enterococcus faecium*, *K. pneumoniae* o *E. coli* productores de betalactamasas de espectro extendido o carbapenemasas (35).

Por lo tanto, la resistencia antimicrobiana en pacientes oncológicos no solo es el resultado de la presión antibiótica, sino de una serie de factores fisiopatológicos interrelacionados: inmunosupresión, disbiosis, traslocación bacteriana, expresión génica adaptativa y falla en la contención inmunológica.

La resistencia antimicrobiana representa un problema crítico de salud pública a nivel mundial al limitar las opciones terapéuticas, aumentar la mortalidad, prolongar la estancia hospitalaria y elevar los costos del tratamiento, especialmente en pacientes inmunocomprometidos (29).

3.3 Estrategias para prevenir y controlar la resistencia antimicrobiana en pacientes oncológicos

La resistencia antimicrobiana representa una amenaza significativa para los pacientes oncológicos. Entre las principales intervenciones implementadas con el objetivo de prevenir y controlar la resistencia antimicrobiana se encuentran los programas de optimización del uso de antimicrobianos que promueven una prescripción racional basada en epidemiología local y en guías clínicas actualizadas. La estratificación del riesgo permite seleccionar esquemas menos agresivos en pacientes con neutropenia de bajo riesgo, evitando el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro.

La vigilancia epidemiológica activa mediante cultivos permite ajustar tempranamente la terapia antimicrobiana. Asimismo, la prevención de infecciones asociadas a dispositivos y el cumplimiento estricto de medidas de control de infecciones hospitalarias son fundamentales para reducir la transmisión de patógenos resistentes.

JUSTIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que en 2050 la resistencia bacteriana ocasionará 10 millones de muertes. Se considera que 1 de cada 5 pacientes con cáncer es hospitalizado debido a una infección. El uso indebido y excesivo de antibióticos es el factor número uno en determinar la aparición de patógenos farmacorresistentes. A medida que la farmacorresistencia se propaga, los antibióticos son menos eficaces lo que conduce a más infecciones difíciles de tratar y al aumento de la mortalidad. La resistencia a los antibióticos tiene un costo considerable para las economías de los países y sus sistemas de salud ya que afecta la productividad de las personas que las cuidan al prolongar las estancias hospitalarias y requerir de una atención más cara e intensiva.

En México, los protocolos diagnósticos y terapéuticos pueden variar considerablemente entre instituciones y la evidencia local sobre esquemas antimicrobianos más efectivos o patrones de resistencia es limitada.

Esta situación plantea la necesidad de generar conocimiento que permita optimizar el abordaje clínico, contribuir al uso racional de antibióticos y mejorar los desenlaces clínicos. Por ello, el presente estudio busca describir los perfiles microbiológicos, esquemas terapéuticos y evolución clínica de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia en el Hospital del Niño DIF, con el objetivo de aportar información útil para la toma de decisiones clínicas y futuras estrategias de vigilancia y control antimicrobiano.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre en el contexto de neutropenia constituye una de las principales urgencias infecciosas en pacientes pediátricos con enfermedades oncológicas. Este síndrome clínico se asocia a una elevada morbilidad y mortalidad, debido a la inmunosupresión profunda y al riesgo de infecciones bacterianas invasivas. El abordaje terapéutico requiere el inicio inmediato de antibióticos de amplio espectro, incluso antes de conocer el agente etiológico, lo cual genera una presión antimicrobiana considerable y favorece la aparición de bacterias multirresistentes.

En los últimos años, se ha observado un incremento sostenido en los niveles de resistencia antimicrobiana, particularmente en bacilos gramnegativos. Pese a la relevancia clínica de este fenómeno, en México existe escasa información publicada sobre los perfiles de resistencia antimicrobiana en población pediátrica oncológica con fiebre y neutropenia. La mayoría de los estudios son extrapolados de poblaciones adultas o no consideran el contexto pediátrico oncohematológico. Esta falta de evidencia local limita la capacidad para ajustar adecuadamente los tratamientos empíricos y establecer protocolos institucionales basados en datos microbiológicos propios.

Ante este panorama, resulta necesario conocer cuál es el perfil de resistencia a antibióticos en aislamientos de episodios de fiebre y neutropenia y al mismo tiempo conocer cuál es la relación entre el resultado del antibiograma con la mortalidad, esto en pacientes con cáncer en el hospital del niño DIF durante el período 2018-2023.

HIPÓTESIS

Existe una asociación significativa entre el perfil de resistencia bacteriana y la mortalidad en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital del niño DIF Hidalgo entre 2018 y 2023.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la asociación entre el perfil de resistencia bacteriana y la mortalidad en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital del niño DIF durante el período 2018 a 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recolectar aislamientos positivos en pacientes que presentaron fiebre y neutropenia.
- Identificar las bacterias aisladas con mayor frecuencia durante el período de estudio.
- Identificar los resultados del antibiograma y clasificarlo de acuerdo con la interpretación del laboratorio (sensible, intermedio y resistente) de los agentes etiológicos aislados.
- Describir el perfil de resistencia a los distintos antimicrobianos de las bacterias más frecuentemente aisladas en episodios de fiebre y neutropenia durante el período de estudio.
- Documentar los días de estancia hospitalaria y los tipos de desenlaces (vivo/muerto).
- Identificar la fase de tratamiento oncológico en la cual es más frecuente la presencia de FN con aislamientos positivos.
- Identificar cual es el sitio de infección más frecuentemente relacionado a un episodio de neutropenia febril.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio.

Se realizó un estudio observacional, analítico, y retrospectivo con el objetivo de determinar la asociación entre el perfil de resistencia bacteriana y la mortalidad en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital del niño DIF durante el período 2018 a 2023.

Selección de la población

La población estuvo conformada por pacientes pediátricos con diagnóstico de fiebre y neutropenia atendidos en el área de hospitalización de oncología y urgencias.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes del 0 a 17 años y 6 meses atendidos en el Hospital del niño DIF Hidalgo
2. Diagnóstico onco - hematológico.
3. Pacientes con fiebre y neutropenia.
4. Pacientes que cuenten con resultados de cultivos positivos (periférico, central, urocultivo) y con reporte de antibiograma, durante el evento de neutropenia febril.
5. Expediente clínico completo

Criterios de exclusión

1. Pacientes con fiebre de etiología no infecciosa.
2. Pacientes con aislamientos positivos pero que no cursen con neutropenia
3. Expedientes incompletos

Criterios de eliminación

1. Cultivos inapropiadamente tomados (incluidos los cultivos considerados contaminados).

Marco muestral

El marco muestral estuvo constituido por todos los pacientes pediátricos (menores de 17 años 6 meses) atendidos en el Hospital del niño DIF Hidalgo con diagnóstico de fiebre y neutropenia durante el período de enero 2018 a diciembre 2023 registrados en los expedientes clínicos.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determinó por conveniencia incluyendo a la totalidad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de fiebre y neutropenia dentro del período de tiempo establecido (2018 a 2023) que cumplieron con los criterios de inclusión. La muestra final estuvo constituida por 167 episodios de fiebre y neutropenia correspondiente a 88 pacientes.

Muestreo

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia incluyendo a la totalidad de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital del niño DIF Hidalgo de enero 2018 a diciembre 2023 que cumplieron con los criterios de inclusión. De un total de 2639 expedientes revisados, se excluyeron 2551 por presentar información incompleta o no cumplir con los criterios establecidos conformándose así una muestra final de 167 episodios de fiebre y neutropenia correspondientes 88 pacientes.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	CLASIFICACIÓN
SEXO	Condición biológica masculina o femenina	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino Femenino
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha del evento.	Cuantitativa	Ordinal	Años, meses, días.
DIAGNÓSTICO ONCOLÓGICO	Determinación de la existencia de un tumor en un paciente, confirmado por métodos clínicos o de laboratorio.	Cualitativa	Nominal	
FASE DE TRATAMIENTO	Etapa del plan de tratamiento oncológico que indica el tipo de tratamiento que el paciente este recibiendo	Cualitativa	Ordinal	Inducción Consolidación Mantenimiento Adyuvancia
DÍAS DE ÚLTIMA QUIMIOTERAPIA	Tiempo transcurrido desde la última sesión de quimioterapia hasta la fecha de evaluación del paciente.	Cuantitativa continua	Razón	Días
FOCO DE INFECCIÓN	Localización específica en el organismo que constituye el origen de la infección en el paciente	Cualitativa	Nominal	

RAN	Número total de neutrófilos presentes en la sangre periférica de un paciente, indicador clave del estado inmunológico y del riesgo de infecciones	Cualitativa	Ordinal	Profunda Severa Moderada.
PCR	Proteínas plasmáticas cuya concentración aumenta en respuesta a inflamación o infección.	Cualitativa ordinal	Ordinal	<1 mg / dL 1-3.99 mg/dL 4-9.9 mg/dL >10 mg / dL
PCT	Precursor de la calcitonina que aumenta en infecciones bacterianas graves.	Cuantitativa continua	Razón	<0.5 ng/ml 0.5-2 ng/ml 2-10 ng/ml >10 ng/ml
ESQUEMA ANTIMICROBIANO	Combinación específica de antibióticos prescritos a un paciente con fiebre y neutropenia.	Cualitativa	Nominal	
CULTIVO	Método de laboratorio que consiste en la siembra y multiplicación de microorganismos a partir de una muestra clínica en un medio de crecimiento adecuado.	Cualitativo	Nominal	
MICROORGANISMOS	Agentes reportados en los cultivos de los pacientes	Cualitativa	Nominal	

	con fiebre y neutropenia identificados por el laboratorio.			
ANTIBIOGRAMA	Resultado del estudio de sensibilidad a antimicrobianos realizado a los microorganismos aislados en cultivos.	Cualitativa	Nominal	Sensible Intermedio Resistente
ESTANCIA HOSPITALARIA	Número de días registrados en el expediente clínico correspondiente al período de hospitalización.	Cuantitativa discreta	Razón	Días.

INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

Para la recolección de la información se diseñó una cédula de recolección de datos elaborada por la investigadora principal y validada por un médico especialista en oncología pediátrica con el propósito de concentrar de manera sistemática las variables de interés.

La cédula incluyó variables sociodemográficas (edad, sexo), clínicas (tipo de cáncer, esquemas de quimioterapia, grado de fiebre inicial, recuento absoluto de neutrófilos, niveles de reactantes de fase aguda), microbiológicos (microorganismo aislado, sitio de aislamiento, patrón de resistencia, esquemas antimicrobianos utilizados) y desenlaces (días de estancia hospitalaria, mortalidad). La información se obtuvo mediante revisión retrospectiva de expedientes clínicos electrónicos.

Para garantizar la confiabilidad de los datos, se realizó doble verificación aleatoria del 10% de los expedientes comparando la información registrada con el expediente original.

Para facilitar el análisis estadístico, cada variable categórica se codificó mediante números. Por ejemplo, la variante sexo se codificó de la siguiente manera: 1.- Masculino y 2.-Femenino. De manera similar, otras variables cualitativas y cuantitativas recibieron códigos numéricos según categorías definidas previamente. Esta codificación permitió ingresar la información en la base de datos para su posterior análisis estadístico (**Anexo 1**).

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio es de tipo retrospectivo, basado en la revisión de expedientes clínicos y resultados de laboratorio, por lo que no implica contacto directo con los pacientes. Aun así, se tomaron las medidas necesarias para garantizar la protección de los derechos y la confidencialidad de la información.

Toda la información recolectada se codificó mediante números asignados a cada paciente, evitando el uso de nombres u otros datos personales que permitan su identificación.

Los datos se almacenaron en una base de datos protegida accesible únicamente a la investigadora principal.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, los riesgos para los participantes fueron mínimos limitándose al manejo de información.

La investigación se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la normativa vigente en México para investigación en seres humanos asegurando respeto por la dignidad de los participantes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados se registraron en una base electrónica en Microsoft 2022 y posteriormente se analizaron con el programa SPSS versión 27.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables expresando las cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas se calcularon medias \pm desviación estándar o medianas con rangos intercuartílicos.

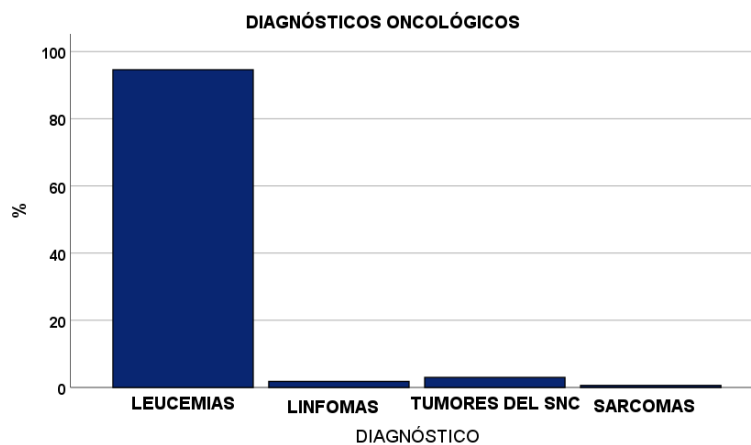
La asociación entre variables dicotómicas se evaluó mediante la prueba de X^2 de Pearson considerando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 167 episodios de fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital del Niño DIF Hidalgo durante enero de 2018 a diciembre de 2023. La edad promedio de los pacientes fue de 8.5 ± 4.8 años correspondiendo el 54.5% a hombres y 45.5% a mujeres.

En cuanto al diagnóstico oncológico de base el 94.6% (158 casos) correspondían a leucemias incluyendo mieloides y linfoideas con mayor predominio de esta última. Posteriormente le siguieron en frecuencia tumores del sistema nervioso central (3%), linfomas (1.8%) y sarcomas de tejidos blandos (0.6%). Durante la búsqueda de datos no se encontraron datos correspondientes al resto de patologías oncológicas.

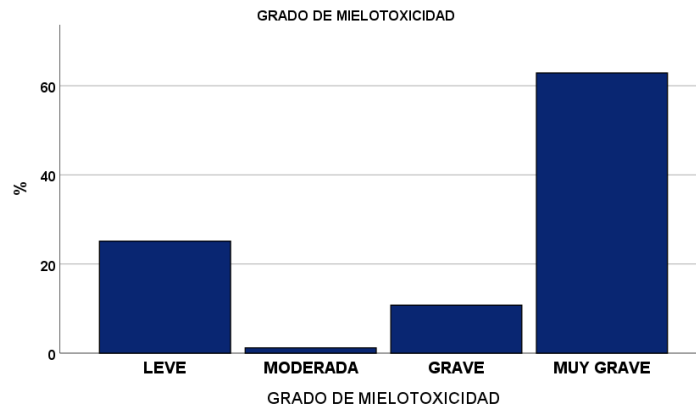
FIGURA 1. Diagnósticos oncológicos.



Respecto a la fase de tratamiento, encontramos que la mayoría de los pacientes presentaban episodios de neutropenia febril durante la inducción a la remisión (41.9%) seguido de la fase de consolidación (40.7%) y por último la de mantenimiento (15.6%). Entre los pacientes con diagnóstico diferente a leucemias, la fase de tratamiento en la que se reportaron más casos fue durante la adyuvancia (1.8%).

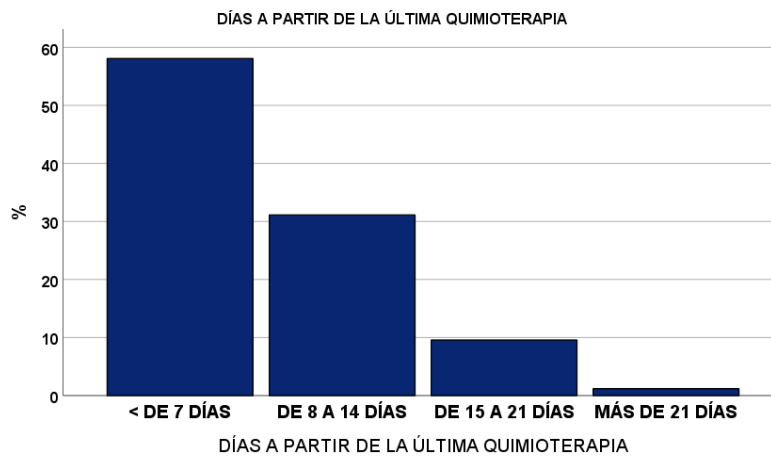
Respecto al esquema de quimioterapia empleado, los registros muestran que en el 62% de los casos se habían utilizado fármacos causantes de mielotoxicidad muy grave y en el 25% mielotoxicidad leve, el resto de los episodios se asociaron al uso de medicamentos con toxicidad intermedia.

FIGURA 2. Grado de mielotoxicidad de la quimioterapia administrada previo al episodio de FN



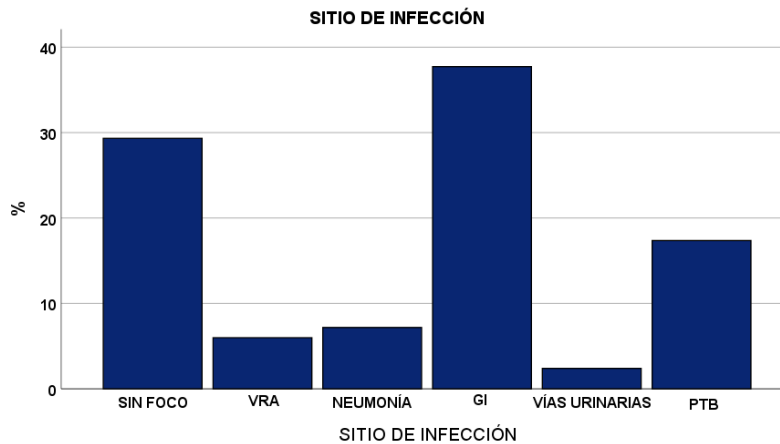
En cuanto a los días transcurridos desde la administración de la última quimioterapia hasta el diagnóstico de neutropenia febril, encontramos que en la mayoría de los casos (58.1%) había transcurrido menos de 1 semana, en el 31.1% de 8 a 14 días y en el resto de los episodios ya habían transcurrido más de 15 días. El promedio fue de 7.6 ± 4.9 días.

FIGURA 3. Días transcurridos a partir de la última quimioterapia hasta el diagnóstico de fiebre y neutropenia.



Cuarenta y nueve eventos (29.3%) se catalogaron como fiebre sin foco infeccioso evidente. Se evidenciaron 63 (37.7%) episodios de origen gastrointestinal (tanto colitis neutropénica como mucositis), 29 (17.4%) infecciones de piel y tejidos blandos, 12 (7.2%) neumonías, 10 (6%) infecciones de vías respiratorias altas y 4 (2.4%) infecciones de vías urinarias.

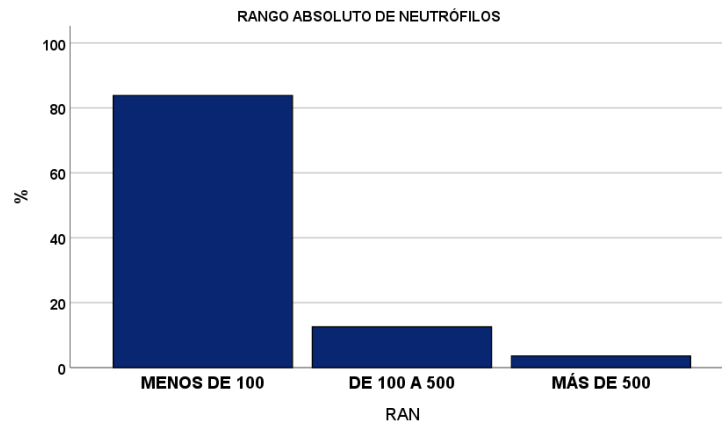
FIGURA 4. Frecuencia de los diferentes sitios de infección en pacientes con fiebre y neutropenia



VRA: Vías respiratorias altas / GI: Gastrointestinal / PTB: Piel y tejidos blandos

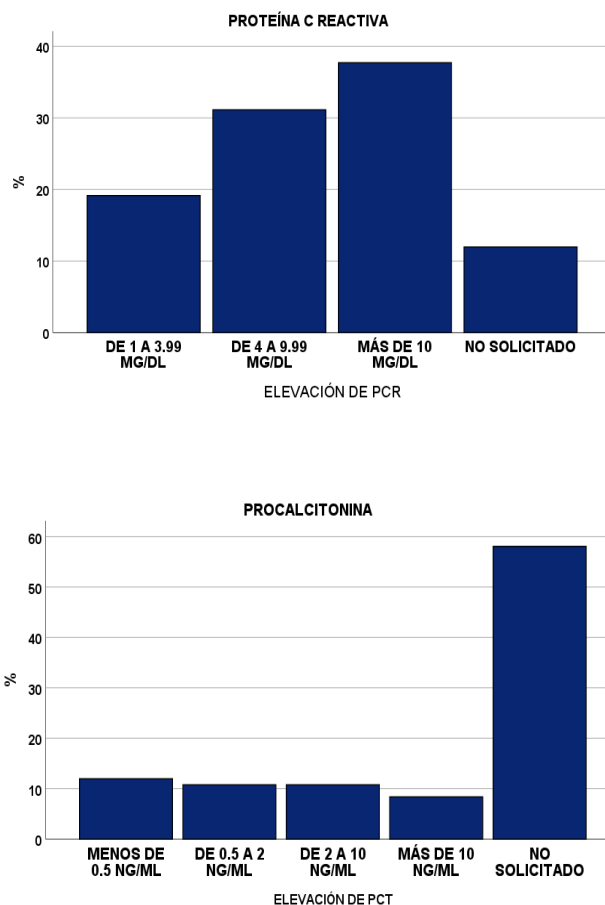
Respecto al rango absoluto de neutrófilos el 83.8% de los pacientes presentaron neutropenia profunda al momento del ingreso, el 12.6% presentó neutropenia severa y el 3.6% de los pacientes presentaron episodios de intensidad moderada. El promedio de neutrófilos al momento del ingreso fue de 87.6 células.

FIGURA 5. Recuento absoluto de neutrófilos al momento del diagnóstico de fiebre y neutropenia.



Respecto a los reactantes de fase aguda, evaluamos proteína C reactiva y procalcitonina. Cabe mencionar que, de los 167 episodios evaluados, únicamente se solicitó PCR a 88% y PCT a 51.9% de los casos. De la PCR encontramos que el 37.7% presentaba niveles séricos al momento del diagnóstico mayor a 10 mg/dl y de procalcitonina la mayoría de los casos a los que se solicitó presentaba niveles menores a 0.5 ng/ml (12%).

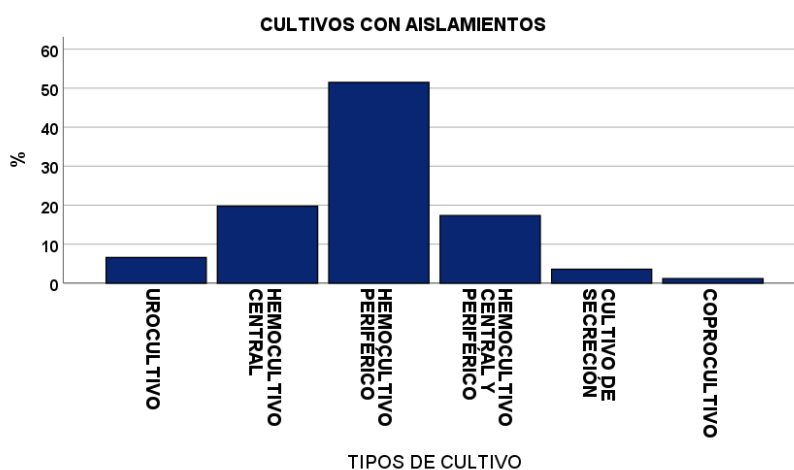
FIGURA 6 y 7. Niveles séricos de reactantes de fase aguda. La primera gráfica representa los niveles séricos de PCR al momento del diagnóstico de fiebre y neutropenia y la segunda la elevación de procalcitonina.



La siguiente variable estudiada fue el esquema antimicrobiano empleado de forma inicial al momento del diagnóstico, encontramos un total de 47 esquema diferentes durante el período de estudio de los cuales el más frecuente fue cefepima asociado a amikacina correspondiente al 38.3% del total de casos. En el 10.8% de los casos se usó carbapenémico (meropenem) más glucopéptido (vancomicina). El esquema conformado por piperacilina/tazobactam más amikacina ocupó el tercer lugar, con una frecuencia del 6% de los episodios. De los pacientes en los que se inició tratamiento con monoterapia, el medicamento más utilizado fue meropenem en el 3% los episodios.

De los 167 episodios de fiebre y neutropenia con aislamiento positivo, el 51.5% correspondió a hemocultivos periféricos, el 19.8% a hemocultivos centrales, 17.4% hemocultivos centrales y periféricos, 6.6% urocultivos, 3.6% cultivos de secreción y el 1.2% correspondió a coprocultivos.

FIGURA 8. Frecuencia de aislamientos positivos en los distintos tipos de cultivos.



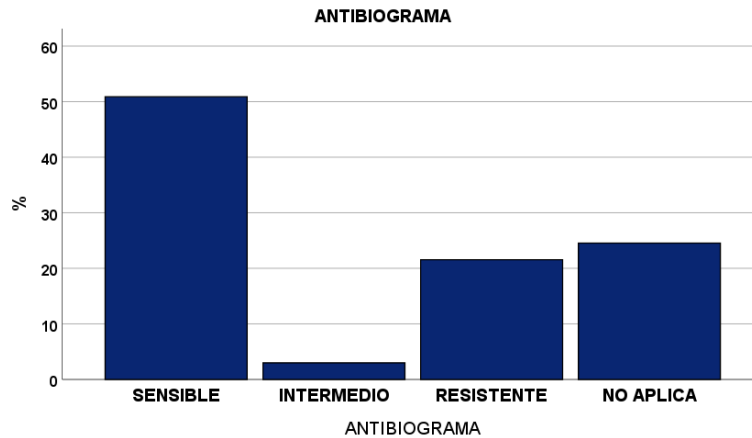
En cuanto a los agentes infecciosos aislados en dichos cultivos, encontramos un total de 28 microorganismos distintos, el más frecuente fue *E. coli* (38.3%), seguido de *S. epidermidis* (10.8%) y *P. aeruginosa* (7.8%) como puede observarse en la tabla 1.

Tabla 1. Agentes infecciosos encontrados en 167 episodios de fiebre y neutropenia.

MICROORGANISMO	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
<i>Escherichia coli</i>	64	38.3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	18	10.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	7.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	6.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	6
<i>Staphylococcus hominis</i>	8	4.8
<i>Streptococcus mitis</i>	5	3
<i>Candida spp.</i>	4	2.4
<i>Burkholderia cepacia</i>	4	2.4
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	1.8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	1.8
<i>Salmonella spp.</i>	3	1.8
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	1.8
<i>Serratia marcescens</i>	2	1.2
<i>Enterococcus faecium</i>	2	1.2
<i>Acinetobacter junii</i>	2	1.2
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0.6
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0.6
<i>Acinetobacter haemolyticus</i>	1	0.6
<i>Pseudomonas mendocina</i>	1	0.6
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	0.6
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	1	0.6
<i>Morganella morganii</i>	1	0.6
<i>Streptococo</i>	1	0.6
<i>Streptococcus salivarius</i>	1	0.6
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	0.6
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0.6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0.6
Total	167	100

Se registraron los resultados de los antibiogramas una vez aislado el microorganismo encontrando que la mayoría fueron reportados como sensibles al esquema antibiótico inicial (50.9%), la minoría de los casos con una sensibilidad intermedia (3%) y se reportaron con resistencia antimicrobiana 36 casos correspondientes al 21.6%. En el resto de los episodios (24.6%) el tipo de aislamiento fue fúngico por lo que se cambió el esquema de antibiótico a antifúngico.

FIGURA 9. Frecuencia de cada uno de los resultados del antibiograma: sensible, intermedio y resistente.



Se analizaron los antibiogramas de los cinco microorganismos más frecuentemente aislados. En el caso de *E. coli* los resultados arrojaron que 56% de los casos fueron resistentes a ceftriaxona, 56% a cefepima, 54% a cefotaxima y 53% a ceftazidima. En porcentajes menores también se registró resistencia hacia quinolonas, aminoglucósidos, betalactámicos y carbapenémicos. *P. aeruginosa* se encontró resistente para ceftriaxona (100%), colestimetato (25%), gentamicina (10%), piperacilina/tazobactam (10%), amikacina (9%), imipenem (9%), ceftazidima (8%) y cefepima (8%). *K. pneumoniae* fue resistente a ciprofloxacino (75%), ceftriaxona (56%), cefepima (50%), gentamicina (36%), ceftazidima (36%), cefotaxima (25%) y piperacilina/tazobactam (25%).

En el grupo de grampositivos, encontramos que *S. epidermidis* fue resistente a oxacilina y penicilinas en el 100% de los casos, clindamicina en el 94%, trimetoprim/sulfametoxazol en el 50% y en un porcentaje del 6% para vancomicina y rifampicina. Finalmente, *S. aureus* fue resistente a penicilina en el 100% de casos y a clindamicina en el 9% de episodios.

TABLA 2. Antibiograma *E. coli*

ANTIBIÓTICO	% SENSIBLE	% INTERMEDIO	% RESISTENTE	NO. CASOS
Ceftriaxona	44	0	56	62
Amikacina	92	5	3	62
Cefepima	44	0	56	64
Meropenem	87	0	13	63
Imipenem	85	3	12	61
Gentamicina	71	0	29	58
Ceftazidima	47	0	53	57
Cefotaxima	46	0	54	39
Ertapenem	100	0	0	42
Ciprofloxacino	53	0	47	19
Colestimetato	23	77	0	22
Pip/Tazob.	54	5	41	59
Ticiclina	100	0	0	11

TABLA 3. Antibiograma *S. epidermidis*

ANTIBIÓTICO	% SENSIBLE	% INTERMEDIO	% RESISTENTE	NO. CASOS
Vancomicina	94	0	6	18
Linezolid	100	0	0	16
Rifampicina	83	11	6	18
Clindamicina	6	0	94	16
TPM/SMX	50	0	50	2
Oxacilina	0	0	100	17
Penicilina	0	0	100	4

TABLA 4. Antibiograma *P. aeruginosa*

ANTIBIÓTICO	%SENSIBLE	% INTERMEDIO	% RESISTENTE	NO. CASOS
Ceftazidima	84	8	8	12
Cefepima	84	8	8	12
Imipenem	91	0	9	11
Meropenem	92	8	0	13
Pip/Tazob	90	0	10	10
Ceftriaxona	0	0	100	5
Amikacina	91	0	9	11
Ciprofloxacino	80	20	0	5
Gentamicina	90	0	10	10
Colestimetato	75	0	25	4
Ertapenem	100	0	0	1

TABLA 5. Antibiograma *S. aureus*

ANTIBIÓTICO	%SENSIBLE	% INTERMEDIO	% RESISTENTE	NO. CASOS
Clindamicina	91	0	9	11
Vancomicina	91	9	0	11
Linezolid	100	0	0	11
Rifampicina	100	0	0	9
Oxacilina	100	0	0	10
Penicilinas	0	0	100	2
Gentamicina	100	0	0	3

TABLA 6. Antibiograma *K. pneumoniae*

ANTIBIÓTICO	%SENSIBLE	% INTERMEDIO	% RESISTENTE	NO. CASOS
Ceftriaxona	44	0	56	9
Amikacina	100	0	0	10
Cefepima	50	0	50	8
Meropenem	100	0	0	9
Imipenem	100	0	0	9
Gentamicina	64	0	36	8
Ceftazidima	64	0	36	8
Cefotaxima	75	0	25	4
Pip/Tazob.	75	0	25	8
Ertapenem	100	0	0	9
Colestimetato	20	80	0	5
Ticiclina	100	0	0	4
Ciprofloxacino	25	0	75	4

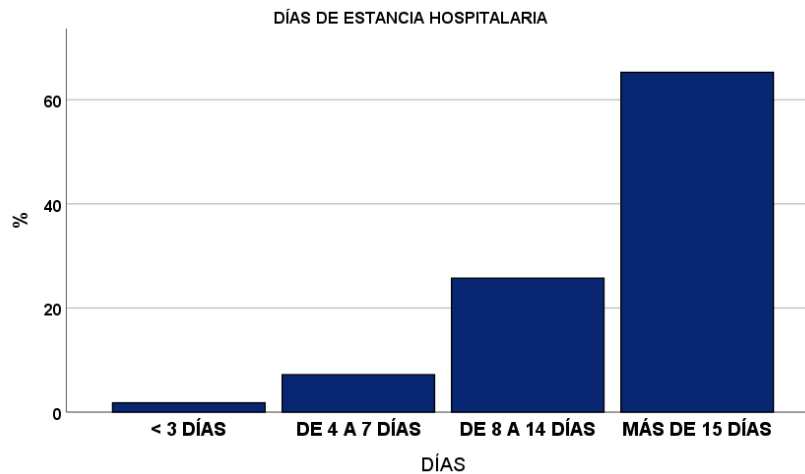
En 145 episodios (86.8%) se realizaron cambios en el manejo antimicrobiano que incluyeron progresión del esquema, desescalamiento, asociación a otro antibiótico o cambio por terapia antifúngica. En el 69.5% de los casos se utilizaron entre 2 y 3 esquemas antimicrobianos en el mismo episodio de fiebre y neutropenia, en el 22% únicamente se utilizó un esquema antibiótico hasta el alta del paciente y en el resto de los episodios (8.4%) se realizaron más de 4 cambios en el esquema.

Respecto al antecedente de haber contado con catéter venoso central, se encontró que el 71.9% de los casos tenían dicho factor de riesgo mientras que 47 pacientes nunca lo habían tenido.

En relación con los días de estancia hospitalaria, la mayor parte de los pacientes incluidos en este estudio (65.3%) tuvieron una estancia mayor a 15 días, el 25.7% de 8 a 14 días, el 7.2% entre 4 a 7 días y solo el 1.8% permaneció menos de 3 días hospitalizado, se calculó una mediana de 17 días (rango intercuartil de 28 días).

Respecto al desenlace del episodio de neutropenia febril, se registró mejoría en el 83.8% de los casos y una mortalidad en el 16.2%.

FIGURA 10. Días de estancia hospitalaria.



Se analizó la asociación entre la resistencia bacteriana y la mortalidad utilizando la prueba de chi cuadrada de Pearson obteniendo un valor de $p = 0.227$, por lo que no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. Así mismo se analizó la asociación entre mortalidad con otras variables clínicas como los días de estancia hospitalaria ($p = 0.01$), elevación de PCR ($p = 0.012$), elevación de procalcitonina ($p = 0.185$) y la neutropenia profunda ($p = 0.177$).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Este estudio actualiza el espectro etiológico, así como el perfil de resistencia a antimicrobianos de los microorganismos más frecuentemente aislados en niños con cáncer y episodios de neutropenia febril diagnosticados en el Hospital del niño DIF Hidalgo durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2023.

Los hallazgos muestran que los microorganismos gramnegativos son los más frecuentemente aislados en este contexto clínico seguidos de grampositivos lo cual coincide con lo reportado en la literatura nacional e internacional. Como referente más cercano, en 2024 se realizó un estudio observacional y descriptivo en el Hospital Universitario Dr. José E. González en donde se encontró que los microorganismos más comúnmente aislados en episodio de neutropenia febril fueron bacterias gramnegativas entre las que se encontraba *E. coli* (42%), seguido de *P. aeruginosa* (17%) y *K. pneumoniae* (14%) en un total de 326 eventos analizados (36). Por otra parte, en un estudio llevado a cabo en Colombia durante 2013 a 2017 con una población de 130 pacientes las enterobacterias fueron las más frecuentemente aisladas en este caso lideradas por *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa* (37). En países desarrollados se ha demostrado un incremento en los últimos años en los aislamientos de agentes grampositivos, incluso con predominio frente a los gramnegativos, sin embargo, en el presente estudio su frecuencia aún sigue siendo menor, predominando los *Staphylococcus* coagulasa negativo y en segundo lugar *S. aureus*. En un estudio, se reporta el predominio de *S. coagulasa* negativos seguido de *S. aureus* resistente a meticilina, *Enterococcus faecalis* y *S. aureus* sensible a meticilina, este cambio en el patrón microbiológico de infección de gramnegativos a grampositivos se atribuye a factores como el daño potencial de la mucosa intestinal asociado a cursos intensivos de quimioterapia, uso de medicamentos antibióticos de forma profiláctica y el uso de catéteres permanentes para la administración de quimioterapia (38).

Otra parte fundamental del estudio fue analizar el perfil de resistencia a diferentes antibióticos de los principales microorganismos aislados. En este sentido, encontramos que las cefalosporinas de tercera generación son el grupo de medicamentos con mayor frecuencia de resistencia entre los microorganismos gramnegativos seguidos de cefepima. Cabe mencionar que también se encontró resistencia bacteriana para el grupo de los carbapenémicos hasta del 13% para *E. coli*. En Latinoamérica, los estudios muestran resistencia moderada-alta para *E. coli*, en la región andina se reporta resistencia a cefepima del 43%, cefotaxima del 38%, piperacilina tazobactam del 36% y hasta del 21% para carbapenémicos (39). En Kenia, los porcentajes de resistencia son aún mayores reportándose para ceftriaxona del 83% y cefepima del 57% (40).

La resistencia microbiana a quinolonas se ha incrementado de tal forma que del 100% de casos en los que se evaluó el uso de ciprofloxacino, en 75% de ellos se detectó resistencia por parte de *K. pneumoniae* mientras que para *E. coli* fue del 47%. En cambio, sigue siendo una buena opción en el manejo de infecciones por *P. aeruginosa* al no encontrarse resistencia a este medicamento. Lo anterior concuerda con datos reportados por el departamento de Hemato-oncología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en donde se comenta una resistencia de gramnegativos a fluoroquinolonas de hasta el 50-70% (41).

En nuestro estudio, el 100% de los aislamientos de *S. epidermidis* presentaron resistencia a oxacilina, evidenciando una alta prevalencia de cepas meticilino-resistentes. Este hallazgo es consistente con lo reportado en estudios recientes donde los estafilococos coagulasa negativos aislados en contextos hospitalarios muestran elevada resistencia al grupo de penicilinas, limitando las opciones terapéuticas de primera línea y resaltando la necesidad de considerar vancomicina como tratamiento empírico en pacientes con factores de riesgo o infecciones relacionadas a catéteres (40).

Los aislamientos de *S. aureus* mostraron resistencia a penicilinas del 100% datos similares a los obtenidos de un estudio realizado en Rumania del 2017 al 2022 en donde se encontró resistencia hasta en el 80% de los casos para este grupo de fármacos (42). Sin embargo, en nuestro estudio el 100% de los aislamientos fueron sensibles a oxacilina.

En nuestro estudio, el 65.3% de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria mayor a dos semanas, con una mediana de 17 días (rango intercuartil de 28 días). Estos hallazgos evidencian una marcada variabilidad en la duración de la hospitalización debido a que algunos pacientes presentan estancias extensas posiblemente asociadas a complicaciones infecciosas o factores clínicos adicionales. En un estudio de cohorte realizado en Brasil, se evaluaron 307 casos de neutropenia febril, se estableció una mediana de estancia de 16 días y de acuerdo con un análisis de regresión binomial negativa múltiple las neoplasias hematológicas, los regímenes de quimioterapia a dosis altas, la duración de la neutropenia e infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes fueron factores que se asociaron significativamente a una estancia hospitalaria más prolongada (43).

En nuestro estudio se registró una mortalidad del 16.2% (27 de 167 pacientes). En la literatura la tasa de mortalidad por neutropenia febril se ha reportado entre el 1 y el 6% y hasta el 12% en algunos grupos (38). Características del paciente como el tipo de neoplasia, la edad, el grado de neutropenia y su duración son factores contribuyentes a la muerte. Las infecciones por bacterias gramnegativas se asocian con mayor mortalidad y morbilidad en comparación con las grampositivas (38), en nuestro estudio de los 27 fallecimientos registrados, en 20 casos se aisló una

bacteria gramnegativa mientras que en el resto fue un grampositivo. Estos datos corresponden a lo mencionado en la bibliografía internacional en donde se reporta que la mortalidad en pacientes con neutropenia febril sigue siendo considerable cuando el agente causal es un microorganismo gramnegativo y especialmente en presencia de resistencia antimicrobiana y tratamiento empírico inadecuado (43, 44).

Se analizó la asociación entre la mortalidad y factores clínicos y microbiológicos encontrando que los días de estancia intrahospitalaria y la elevación de PCR tuvieron un resultado clínicamente significativo ($p = 0.01$ y $p = 0.012$ respectivamente) mientras que el resultado del antibiograma, la elevación de procalcitonina y la neutropenia profunda no mostraron una asociación significativa con mortalidad. Estos hallazgos contrastan con lo reportado en la literatura en donde se establece que cuando los patógenos son resistentes al tratamiento empírico elegido, la mortalidad, la estancia hospitalaria y la duración de la neutropenia tienden a ser mayores (45). La falta de significación en nuestro estudio podría estar relacionado con un tamaño de muestra limitada.

Encontramos que un porcentaje similar de pacientes presentaron eventos de fiebre y neutropenia durante la fase de inducción a la remisión y consolidación: 41.9% y 40.7% respectivamente. En la mayoría de las series pediátricas los episodios de fiebre y neutropenia se concentran en las fases intensivas de quimioterapia: inducción y consolidación y en general durante ciclos de quimioterapia con dosis altas secundario a la mielosupresión profunda y mayor riesgo de complicaciones como mucositis (46). Además, indican que hasta 50-80% de los niños pueden presentar al menos un episodio de FN a lo largo de las fases intensivas del tratamiento (46).

Dentro de nuestro estudio, encontramos que el sitio más frecuente de infección asociada a eventos de fiebre y neutropenia fue gastrointestinal (37.7%) incluso en un porcentaje mayor a los pacientes en quienes no se encontró un foco de infección. En series pediátricas y revisiones recientes, las bacteriemias constituyen la causa más frecuente de episodios de fiebre y neutropenia mientras que el tracto gastrointestinal aparece como un foco de infección importante, aunque el porcentaje exacto varía según la población y la intensidad del tratamiento (47,48,49).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que los microorganismos gramnegativos (*E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*) siguen siendo los agentes más frecuentemente aislados en nuestro medio en el contexto clínico de fiebre y neutropenia seguidos de grampositivos (*S. epidermidis* y *S. aureus*). La correcta identificación de estos agentes resulta de gran relevancia clínica ya que permite orientar de manera precisa el manejo antimicrobiano y comprender los patrones locales de resistencia.

Se observó que los microorganismos gramnegativos tuvieron una mayor frecuencia de resistencia al grupo de cefalosporinas de tercera generación comparado con otros medicamentos. Por su parte, los grampositivos fueron más resistentes a penicilinas lo que obliga a descartar a este grupo de medicamentos en el tratamiento empírico de pacientes con fiebre y neutropenia cuando se sospecha de dicha etiología.

El tratamiento empírico en pacientes con fiebre y neutropenia debe iniciarse de forma inmediata y debe ofrecer una cobertura amplia frente a microorganismos gramnegativos, además, en pacientes con factores de riesgo específicos debe añadirse cobertura frente a grampositivos según el contexto clínico y los factores de riesgo presentes. El esquema empírico seleccionado debe reevaluarse conforme a la evolución clínica y los resultados microbiológicos ya que la presencia de resistencia antimicrobiana no solo implica el uso de medicamentos de amplio espectro, sino que también tiene implicaciones en la sobrevida y pronóstico de estos pacientes, alargando su estancia hospitalaria y al mismo tiempo retrasando la administración de quimioterapias.

Debido a limitaciones relacionadas con el tamaño de la muestra, únicamente encontramos asociación clínicamente significativa entre la mortalidad con los días de estancia hospitalaria y la elevación de PCR, sin embargo, otras asociaciones como el grado de neutropenia y la resistencia antimicrobiana están claramente establecidas en la literatura internacional.

Finalmente, los hallazgos del presente estudio refuerzan la necesidad de establecer políticas de manejo antibiótico basadas en la resistencia local, el monitoreo riguroso de reactantes de fase aguda, así como la priorización de medidas preventivas durante las fases de quimioterapia de mayor riesgo con el objetivo de reducir la mortalidad y morbilidad asociadas a la neutropenia febril en población pediátrica oncológica.

REFERENCIAS

- 1.- Freifeld, Alison G., et al. "Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America." *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, no. 4, 15 Feb. 2011, pp. e56–e93, <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>.
- 2.- Baden, Lindsey Robert, et al. "Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 22, no. 9, 1 Nov. 2024, pp. 617–644, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.0056>.
- 3.- Sandherr, Michael, et al. "2024 Update of the AGIHO Guideline on Diagnosis and Empirical Treatment of Fever of Unknown Origin (FUO) in Adult Neutropenic Patients with Solid Tumours and Hematological Malignancies." *The Lancet Regional Health - Europe*, vol. 51, 31 Jan. 2025, pp. 101214–101214, <https://doi.org/10.1016/j.lanep.2025.101214>.
- 4.- Aguado, José María, et al. "Manejo de La Infección y la Neutropenia Febril En El Paciente Con Cáncer Sólido." *Enfermedades Infecciosas Y Microbiología Clínica*, vol. 35, no. 7, Aug. 2017, pp. 451–460, <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.005>.
- 5.- Lehrnbecher, Thomas, et al. "Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients with Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update." *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, no. 9, 20 Mar. 2023, pp. 1774–1785, <https://doi.org/10.1200/jco.22.02224>.
- 6.- Shafiee, Fatemeh, et al. "Invasive Fungal Infections in Hematologic Malignancies: Incidence, Management, and Antifungal Therapy." *Journal of Research in Medical Sciences*, vol. 28, no. 1, Sept. 2023, https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_1072_21.
- 7.- Martínez Campos, Leticia, et al. "Documento de Consenso de Manejo de Neutropenia Febril En El Paciente Pediátrico Oncohematológico de La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) Y La Sociedad Española de Hematología Y Oncología Pediátrica (SEHOP)." *Anales de Pediatría*, vol. 98, no. 6, 1 June 2023, pp. 446–459, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.03.012>.
- 8.- Caro, Jessica, et al. "Impact of Fluoroquinolone Prophylaxis on Neutropenic Fever, Infections, and Antimicrobial Resistance in Newly Diagnosed AML Patients." *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, vol. 22, no. 12, Dec. 2022, pp. 903–911, <https://doi.org/10.1016/j.clml.2022.08.001>.

- 9.- Gal Etzioni, Tamar Ruth, et al. "Invasive Fungal Infections in Children with Acute Leukemia: Epidemiology, Risk Factors, and Outcome." *Microorganisms*, vol. 12, no. 1, 11 Jan. 2024, p. 145, <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010145>.
- 10.- Rolston, K. V. I., et al. "Polymicrobial Infection in Patients with Cancer: An Underappreciated and Underreported Entity." *Clinical Infectious Diseases*, vol. 45, no. 2, 15 July 2007, pp. 228–233, <https://doi.org/10.1086/518873>.
- 11.- Montassier, E., et al. "Recent Changes in Bacteremia in Patients with Cancer: A Systematic Review of Epidemiology and Antibiotic Resistance." *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 32, no. 7, 25 Jan. 2013, pp. 841–850, <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1819-7>
- 12.- Klastersky, J., et al. "Bacteraemia in Febrile Neutropenic Cancer Patients." *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 30, Nov. 2007, pp. 51–59, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.012>.
- 13.- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2023 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):e11–e23
- 14.- Gudiol, C., et al. "Changing Aetiology, Clinical Features, Antimicrobial Resistance, and Outcomes of Bloodstream Infection in Neutropenic Cancer Patients." *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 19, no. 5, May 2013, pp. 474–479, <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03879.x>.
- 15.- Montassier, E., et al. "Chemotherapy-Driven Dysbiosis in the Intestinal Microbiome." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 42, no. 5, 6 July 2015, pp. 515–528, <https://doi.org/10.1111/apt.13302>.
16. Ayesha Mariam, Et al, Clinical Profile of Febrile Neutropenia in Children with Malignancies in a Tertiary Care Hospital: A Prospective Observational Study. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2025; 46(01): 077-086
- 17.- Trehan, Amita, et al. "Time to Antibiotic Administration in Children with Febrile Neutropenia: Report from a Low Middle-Income Country." *Indian Journal of Medical Research*, vol. 0, no. 0, 2022, p. 0, https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_2483_19
- 18.- Chumbita M, Puerta-Alcalde P, Gudiol C, Garcia-Pouton N, Júlia Laporte-Amargós, Ladino A, et al. Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *2022 Feb* 15;66(2).

- 19.- Boeriu, Estera, et al. "Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients—a Systematic Review." *Diagnostics*, vol. 12, no. 8, 1 Aug. 2022, p. 1800, <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081800>.
- 20.- Janssens, Keegan Peter, et al. "Evaluation of Risk Stratification Strategies in Pediatric Patients with Febrile Neutropenia." *Jornal de Pediatria*, vol. 97, no. 3, May 2021, pp. 302–308, <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.05.002>.
- 21.- Nucci, Marcio, and Elias J. Anaissie. "Prevention of Infections in Patients with Hematological Malignancies." *Neoplastic Diseases of the Blood*, 22 July 2017, pp. 1047–1062, https://doi.org/10.1007/978-3-319-64263-5_49.
- 22.- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 May 10;36(14):1443–53.
- 23.- Zimmer AJ, Stohs E, Meza J, Arnold C, Baddley JW, Chandrasekar P, et al. Bloodstream Infections in Hematologic Malignancy Patients With Fever and Neutropenia: Are Empirical Antibiotic Therapies in the United States Still Effective? *Open Forum Infectious Diseases*. 2022 May 18;9(7).
- 24.- Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, et al. Effect of Levofloxacin Prophylaxis on Bacteremia in Children With Acute Leukemia or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA*. 2018 Sep 11;320(10):995.
- 25.- Nanayakkara AK, Boucher HW, Fowler VG, Jezek A, Outtersson K, Greenberg DE. Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 Sep 21;71(6):488–504.
- 26.- Morrison VA. Infections in Patients with Leukemia and Lymphoma. *Cancer treatment and research*. 2014 Jan 1;319–49.
- 27.- Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Prevention of infections in hematological patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(4):376–382
- 28.- Rodríguez-Peña Y, Dorantes-Acosta E, Moreno-Espinosa S, Avilés-Robles MJ. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2013 May;12(3):150–5.
- 29.- World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015.
- 30.- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 33rd ed. CLSI supplement M100. 2023.

- 31.-Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*, Fifth Edition. 2016 Oct 1;4(2):481–511.
- 32.-Na L, Ads C. Horizontal Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Clinical Environments [Internet]. *Canadian journal of microbiology*. 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248271/>
33. Anders Skyrud Danielsen, Léa Franconeri, Page S, Anders Eivind Myhre, Ragnhild Agathe Tornes, Kacelnik O, et al. Clinical outcomes of antimicrobial resistance in cancer patients: a systematic review of multivariable models. 2023 Apr 18;23(1).
- 34.- Lorusso AB, Carrara JA, Barroso CDN, Tuon FF, Faoro H. Role of Efflux Pumps on Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Dec 13;23(24):15779.
- 35.- Zhai B, Ola M, Rolling T, Tosini NL, Joshowitz S, Littmann ER, et al. High-resolution mycobiota analysis reveals dynamic intestinal translocation prior to invasive candidiasis. *Nature medicine*. 2020 Jan 1
- 36.- Aparicio DV, Gerardo L, Santos, Castillo JI, Samaniego RA, Esther J. Clinical and epidemiological characterization of infections in pediatric hemato-oncology patients with febrile neutropenia in the North of Mexico. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 22–2. Available from: <https://doi.org/10.1093/jpids/piae093.060>
- 37.-Rabagliati R, Salazar G, Giancarlo Pérez-Lazo, Maria Paz Iturrieta, Portillo D, Soria-Segarra C, et al. An emergent change in epidemiological and microbiological characteristics of bloodstream infections in adult patients experiencing febrile neutropenia resulting from chemotherapy for acute leukemia and lymphoma at reference centers in Chile, Ecuador, and Peru. *Open forum infectious diseases*. 2024 Feb 1;11(3).
- 38.-Diya Alzu'bi, Hanady Obeidat, Dua'a Ghabashineh, Omayma AbuRass, Musadag O, Samara DN, et al. The microbial spectrum and antimicrobial resistance pattern in pediatric cancer patients with febrile neutropenia at King Abdullah University Hospital, Jordan. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2024 Mar 8;72(1).
- 39.- Rabagliati R, Et al. An Emergent Change in Epidemiologic and Microbiological Characteristics of Bloodstream Infections in Adults With Febrile Neutropenia Resulting From Chemotherapy for Acute Leukemia and Lymphoma at Reference Centers in Chile, Ecuador, and Peru. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Feb 1;11(3)
- 40.- Kipchumba SK, Njuguna FM, Nyandiko WM. Bacterial Isolates and Characteristics of Children With Febrile Neutropenia on Treatment for Cancer at a Tertiary Hospital in Western Kenya. *JCO Glob Oncol*. 2024 Feb;10:e2300313.

- 41.- Ugarte-Torres A, Villasis-Keever A, Hernández-Bribiesca ME, et al. Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la Ciudad de México con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas. *Rev Invest Clin.* 2006;58(6):547-554.
- 42.-Tălăpan D, Sandu AM, Rafila A. Antimicrobial Resistance of *Staphylococcus aureus* Isolated between 2017 and 2022 from Infections at a Tertiary Care Hospital in Romania. *Antibiotics.* 2023 Jun 1;12(6):974
- 43.- Rosa RG, Goldani LZ. Factors associated with hospital length of stay among cancer patients with febrile neutropenia. *PLoS One.* 2014 Oct 6;9(10)
- 44.- Kara Ali R, Et al. An eleven-year cohort of bloodstream infections in 552 febrile neutropenic patients: resistance profiles of Gram-negative bacteria as a predictor of mortality. *Ann Hematol.* 2020 Aug;99(8):1925-1932.
- 45.-Azerefegne EF, Azibte GT, Bekele FS, Kotiso KS, Abera BM, Molla BA, et al. Clinical profile, treatment, and outcomes of febrile neutropenia in hematologic disorders: a look at 30-day mortality predictors. *Scientific Reports [Internet].* 2025 Jul 4 [cited 2025 Aug 18];15(1).
- 46.- Cennamo F, Masetti R, Largo P, Argentiero A, Pession A, Esposito S. Update on Febrile Neutropenia in Pediatric Oncological Patients Undergoing Chemotherapy. *Children (Basel).* 2021 Nov 25;8(12):1086
- 47.- Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009 Sep;31(9):623-9
- 48.- Weischendorff S, Rathe M, Petersen MJ, Weimann A, Enevold C, Nielsen CH, Als-Nielsen B, Nygaard U, Moser C, Müller K. Markers of intestinal mucositis to predict blood stream infections at the onset of fever during treatment for childhood acute leukemia. *Leukemia.* 2024 Jan;38(1):14-20
- 49.-Bello-Suárez A, Cuesta-Armesto M, Díaz-Rojas M, Mendoza-Uribe L, Sarmiento-Wilches P. Caracterización microbiológica y de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones asociadas a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos pediátricos. *Andes Pediatría.* 2022 Feb 14;93(1):65.

ANEXOS

- **ANEXO 1.** Tabla de codificación de datos.

VARIABLE	CÓDIGO
SEXO	1.- Hombre 2.- Mujer
EDAD	CLASIFICACIÓN USADA POR EL NELSON TRATADO DE PEDIATRÍA 1.- Lactantes (<2a11m) 2.- Preescolares (3-5a11m) 3.- Escolares (6-11a11m) 4.- Adolescentes (>12a)
DIAGNÓSTICO	INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF CHILDHOOD CANCER (3A ED) 1.- Leucemias 2.- Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales 3.-Tumores del SNC 4.- Neuroblastoma y tumores similares 5.- Tumores renales 6.-Tumores hepáticos 7.-Tumores óseos 8.-Sarcoma de tejidos blandos 9.- Tumores de células germinales 10.- Carcinomas y melanomas 11.- Otros tumores epiteliales específicos 12.-Otros tumores y no específicos
FASE DE TTO	1.- Inducción a la remisión 2.- Consolidación 3.- Mantenimiento 4.- Adyuvancia
CICLO DE QUIMIOTERAPIA	VER ANEXO 2. 1.- Leve 2.- Moderada 3.- Grave 4.- Muy grave
DÍAS DE ÚLTIMA QUIMIOTERAPIA	1.- Menos de 7 días 2.- 8-14 días 3.- 15-21 días. 4.- Más de 21 días.

FOCO DE INFECCIÓN	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Sin foco 2.- Vías respiratorias altas 3.- Neumonía 4.- Gastrointestinal 5.- Vías urinarias 6.- Piel y tejidos blandos
RANGO ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS	<p>CLASIFICACIÓN (OMS/IDSA)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.- Profunda <100 2.- Severa 100-500 3.- Moderada >500 <p>No se toman en cuenta los valores entre 1500 y 1000 que, si bien si son neutropenia, por definición de fiebre y neutropenia no se incluyen.</p>
PROTEÍNA C REACTIVA	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Normal <1 mg / dL 2.- Elevación leve 1-3.99 mg/dL 3.- Elevación moderada 4-9.9 mg/dL 4.- Elevación marcada >10 mg / dL 5.-No solicitada.
PROCALCITONINA	<ol style="list-style-type: none"> 1.- <0.5 ng/ml 2.- 0.5-2 ng/ml 3.- 2-10 ng/ml 4.- >10 ng/ml 5.- No solicitado
ESQUEMA INICIAL DE ANTIBIÓTICO	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ceftriaxona 2. Clindamicina 3. Cefepima 4. Ceftriaxona / Amikacina 5. Cefepima / Amikacina 6. Cefepima / Metronidazol 7. Ceftazidima / Amikacina 8. Cefepima / Ampicilina / Metronidazol 9. Cefepima / Clindamicina 10. Cefepima / Clindamicina / Amikacina 11. Cefepima / Vancomicina 12. Cefepima / Vancomicina / Amikacina / Metronidazol 13. Meropenem 14. Meropenem / Amikacina 15. Meropenem / Metronidazol 16. Meropenem / Vancomicina

	<p>17. Meropenem / Vancomicina / Ampicilina / Gentamicina</p> <p>18. Meropenem / Vancomicina / Amikacina</p> <p>19. Meropenem / Vancomicina / Ampicilina</p> <p>20. Meropenem / Vancomicina / Colistina</p> <p>21. Meropenem / Vancomicina / Claritromicina</p> <p>22. Meropenem / Vancomicina / TMP SMX</p> <p>23. Imipenem</p> <p>24. Imipenem / Vancomicina</p> <p>25. Imipenem / Amikacina</p> <p>26. Vancomicina</p> <p>27. Vancomicina / Amikacina</p> <p>28. Meropenem / Linezolid / Rifampicina</p> <p>29. TMP SMX / Colistina / Ticiclina</p> <p>30. Metronidazol / Colistina / Amikacina</p> <p>31. Piperacilina - Tazobactam</p> <p>32. Piperacilina - Tazobactam / Amikacina</p> <p>33. Piperacilina - Tazobactam / Amikacina / Imipenem</p> <p>34. Piperacilina - Tazobactam / Amikacina / TMP SMX</p> <p>35. Meropenem / Amikacina / Cefotaxima</p> <p>36. Piperacilina - Tazobactam / Vancomicina</p> <p>37. Linezolid / Meropenem</p> <p>38. Linezolid / Ertapenem</p> <p>39. Linezolid / Amikacina / Colistina</p> <p>40. Linezolid / Amikacina / Piperacilina - Tazobactam</p> <p>41. Colistina / Amikacina</p> <p>42. Colistina / Amikacina / Ticiclina</p> <p>43. Linezolid / Meropenem</p> <p>44. Cefepima / Amikacina / Metronidazol</p> <p>45. Cefepima / Amikacina / Clindamicina</p> <p>46. Piperacilina - Tazobactam / Metronidazol</p> <p>47. Clindamicina / amikacina</p>
ANTIBIÓTICOS	<p>1.- Ceftriaxona</p> <p>2.- Clindamicina</p> <p>3.- Amikacina</p> <p>4.- Vancomicina</p> <p>5.- Metronidazol</p> <p>6.- Cefepima</p> <p>7.- Meropenem</p>

	8.- Linezolid 9.- Rifampicina 10.-Imipenem 11.- Anfotericina 12.- Oxacilina 13.-Bencilpenicilina 14.-Gentamicina 15.- Ceftazidima 16.- Cefotaxima 17.- Piperacilina Tazobactam 18.- Ertapenem 19.- Ciprofloxacino 20.-Colistina 21.- Fluconazol 22.- Ampicilina 23.-Trimetoprim Sulfametoxazol 24.- Levofloxacino 25.- Ticiclina 26.-Cefoxitina 27.-Ampicilina Sulbactam 28.- Amoxicilina / Ácido Clavulánico 29.- Nitrofurantoína 30.- Fenazopiridina 31.- Claritromicina 32.- Voriconazol 33.- Anfotericina B 34.- Caspofungina 35.- Tetraciclina 36.- Fosfomicina
CULTIVO	1.- Urocultivo 2.- Hemocultivo central 3.- Hemocultivo periférico 4.- Hemocultivo central y periférico 5.- Cultivo de secreción 6.- Coprocultivo
MICROORGANISMO	1.- <i>Escherichia coli</i> 2.- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3.- <i>Staphylococcus aureus</i> 4.- <i>Enterobacter cloacae</i> 5.- <i>Staphylococcus hominis</i> 6.- <i>Staphylococcus epidermidis</i> 7.- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 8.- <i>Klebsiella pneumoniae</i> 9.- <i>Candida spp</i>

	10.- <i>Streptococcus mitis</i> 11.- <i>Proteus mirabilis</i> 12.- <i>Sphingomona paucimobilis</i> 13.- <i>Enterococcus faecium</i> 14.- <i>Serratia Marcescens</i> 15.- <i>Acinetobacter haemolyticus</i> 16.- <i>Salmonella spp</i> 17.- <i>Pseudomona Mendocina</i> 18.- <i>Staphilococcus haemolyticus</i> 19.- <i>Acinetobacter junii</i> 20.- <i>Serratia liquefaciens</i> 21.- <i>Burkholderia cepacia</i> 22.- <i>Staphylococcus lugdunensis</i> 23.- <i>Morganella morganii</i> 24.- <i>Streptococo</i> 25.- <i>Streptococcus salivarius</i> 26.- <i>Aeromona hydrophila</i> 27.- <i>Staphylococcus warneri</i> 28.- <i>Enterobacter aerogenes</i>
ANTIBIOGRAMA	1.- Sensible 2.- Intermedio 3.- Resistente 4.- No aplica
CAMBIO DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO	1.- Sin cambios 2.- Escalar 3.- Desescalar 4.- No aplica
NÚMERO DE ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS TOTALES	1.- 1 2.- 2-3 3.- >4
ESTANCIA HOSPITALARIA	1.- <3 días 2.- 4-7 días 3.- 8-14 días 4.- >15 días.
DESENLACE	1.- Vivo 2.- Muerto
CATÉTER	1.- Si 2.- No

- **ANEXO 2.** Grado de mielosupresión de cada quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA	GRADO DE MIELOSUPRESIÓN ACORDE A CTCAE
1.- Esteroide	1
2.-Metotrexate	3
3.-Vincristina	1
4.-Citarabina	4
5.-Mitoxantrona	4
6.- Ifosfamida	4
7.-L-asparaginasa	1
8.-Doxorrubicina	4
9.- Daunorrubicina	4
10.- Imatinib	2
11.- Etopósido	3
12.- Bortezomib	3
13.- Idarrubicina	4
14.-Fludarabina	4
15.-Ciclofosfamida	4
16.-Cisplatino	4

HNDIF-CEI-OF. Of. 289/II/2025

Pachuca de Soto, Hgo., a 26 de Febrero de 2025.

M.R. Yolanda Santiago Vicente.
Responsable de Proyecto de Investigación
P r e s e n t e

Número de registro Protocolo de Investigación.

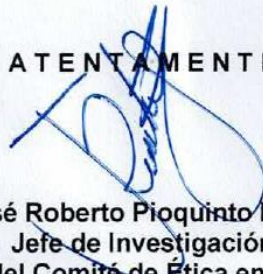
Por medio de la presente, le informo que se ha revisado su protocolo de investigación bajo los preceptos establecidos por la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud y la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, por lo tanto, se aprueba la ejecución del proyecto de investigación con número de solicitud **CICEICB-2024-05-01** y titulado **“PERFIL DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN AISLAMIENTOS DE EPISODIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES CON CÁNCER EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DE 2018 – 2023.”**, otorgando el número de registro:

CICEICB-EP-2025-02

Se solicita que, a partir de la fecha, indique este número en todos los documentos de difusión científica derivados de esta investigación y al finalizar el proyecto, deberá notificar vía oficio la terminación del mismo a los comités de Investigación del Hospital del Niño DIF Hidalgo. Finalmente, se le invita que realice las actividades de investigación en el Hospital de acuerdo con las buenas prácticas Clínicas y a los preceptos de la ética, metodología científica y bioseguridad apegados a la normatividad.

Este documento tiene vigencia hasta el 28 de febrero de 2026.

ATENTAMENTE



Dr. José Roberto Pioquinto Mendoza
Jefe de Investigación
Presidente del Comité de Ética en Investigación

c.c.p. Expediente CICEICB
PPTG/JRPM/bvjb

