

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS E INGENIERIA**



**IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE BACTERIAS COLONIZANTE EN EL
PACIENTE PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA COMO PREDICTIVO PARA EL
DISEÑO DE UN ALGORITMO DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO
INDIVIDUAL**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTA

DARA OFELIA TORRES REYES

**DIRECTORA DE TESIS
DRA. BERTHA LANDEROS SÁNCHEZ**

**CO-DIRECTOR DE TESIS
DRA. LILIA ANGÉLICA HURTADO AYALA**

Tijuana, Baja California; DICIEMBRE 2021

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi Maestra Lili Hurtado, por darme la oportunidad de colaborar con ella y su equipo de trabajo, así como a la Facultad de Ciencias Química e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California por proveer las herramientas necesarias para cursar el grado de maestría. Agradezco al Maestro Luis Alberto Alcántara, Dra. Bertha Landeros y Maestra Mirna Brito por su orientación y su mentoría durante la realización de este proyecto.

Un agradecimiento especial para todos mis compañeros del hospital por el gran trabajo que realizan, solo con el objetivo de mejorar la calidad de atención de los niños con cáncer.

Agradezco a todos mis pacientes que siempre tienen una sonrisa y demuestran una enorme fortaleza a su corta edad.

Universidad Autónoma de Baja California
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS E INGENIERÍA

Folio No. 323
Tijuana, B.C., a 25 de noviembre del 2021

C. Dara Ofelia Torres Reyes
Pasante de: Maestría en Ciencias
Presente

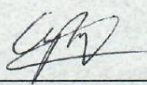
El tema de trabajo y/o tesis para su examen profesional, en la
Opción TESIS

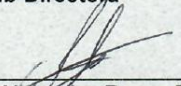
Es propuesto, por las C. Dra. Bertha Landeros Sánchez y
Dra. Lilia Angélica Hurtado Ayala

Quienes serán las responsables de la calidad del trabajo que usted presente,
referido al tema "Identificación Temprana de Bacterias Colonizante en el
Paciente Pediátrico con Leucemia como Predictivo para el Diseño de un
Algoritmo de Tratamiento Antibiótico Empírico Individual"

El cual deberá usted desarrollar, de acuerdo con el siguiente orden:

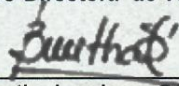
- I. INTRODUCCIÓN
- II. ANTECEDENTES
- III. JUSTIFICACIÓN
- IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- V. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS
- VI. METODOLOGÍA
- VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN
- VIII. CONCLUSIONES


Dra. Ana Alejandra Ramírez Rodríguez
Sub-Directora


M.C. Roberto Alejandro Reyes Martínez
Director Provisional




Dra. Lilia Angélica Hurtado Ayala
Co-Directora de Tesis


Dra. Bertha Landeros Sánchez
Directora de Tesis

RESUMEN

Antecedentes:

Los procesos infecciosos son la causa de mayor mortalidad en los pacientes pediátricos con cáncer (Stubkjaer M, 2005). Una evaluación clínica rápida y el inicio de antibiótico empírico dentro de los primeros 60 minutos de atención, es fundamental para prevenir complicaciones como sepsis (Lehrnbecher T R. P., 2017) (Freifeld A, 2011). En esta era donde el aumento de la resistencia a los antibióticos es un problema global, es necesaria la implementación de algoritmos de tratamiento antibiótico empírico eficaz, basados en la vigilancia continua de la epidemiología microbiológica hospitalaria y la vigilancia de la epidemiología de colonización individual de los pacientes. Esto con el objetivo de prevenir la indicación de tratamientos antibióticos ineficaces, complicaciones asociadas a procesos infecciosos y la diseminación de bacterias multirresistentes.

Objetivo:

Diseñar un algoritmo de tratamiento antibiótico individual, a partir de la identificación temprana de bacterias colonizantes aisladas de fosas nasales y zona perianal en el paciente pediátrico con leucemia, para utilizarlo como valor predictivo en el uso de antibióticos.

Métodos:

Estudio experimental longitudinal con sede en el Servicio de Oncohematología Pediátrica del Hospital General Tijuana, que incluye a los pacientes menores de 20 años de edad con diagnóstico de leucemia y sus muestras de cultivos nasales y zona perianal, obtenidos en un periodo de 12 meses de seguimiento. Se aplica un algoritmo de tratamiento antibiótico individual con base a los resultados de las bacterias multirresistentes obtenidas de los cultivos nasales y zona perianal y se evaluó el valor predictivo del algoritmo en el uso de antibióticos. Se realizó un análisis estadístico de las variables y su correlación.

Resultados:

De 48 pacientes con leucemia, se aisló en: *Hisopado nasal*: 38 (77.55%) SCN, 6(12.24%) SASM y 5 (10.20%) otras bacterias. *Zona perianal*: *E. coli* S-Ceph 35 (62.50%) y *E.coli* BLEE 7 (12.50%), *K.pneumoniae* S-Ceph 7(12.50%), una cepa de *K.pneumoniae* BLEE, y otros 10.71%. Las variantes del algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI), fueron: Algoritmo de bacterias S-Ceph, bacterias productoras de BLEE, bacterias productoras de carbapenemasas (CRE), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y algoritmo de bacterias productoras de BLEE y SARM. Se registraron 27 episodios de sospecha de infección, que ingresaron al hospital y se les aplicó el algoritmo ATAI; 19(70.37%) episodios presentaron temperatura mayor de 38°C, neutropenia profunda ($<100 \times 10^3/\mu\text{l}$) en un 11(40.74%) y procalcitonina elevada ($>0.5 \text{ ng/dL}$) en 14(51.85%). El diagnóstico infectológico más frecuente fue colitis neutropénica en 9(44.44%) casos, 6(22.22%) con fiebre y neutropenia, 3(11.11%) con neumonía, 2(7.40%) con infección por SARS-CoV-2, 2(7.40%) con celulitis, 2(7.40%) casos de diarrea, 2(7.40%) con rinofaringitis viral, uno con infección de vías urinarias y un paciente con pancreatitis. De los pacientes hospitalizados, 6 pacientes estaban colonizados por bacterias BLEE, dos pacientes colonizados por SAMS y uno con *Acinetobacter baumannii*. El tratamiento antibiótico implementado fue cefepime 62.96%, 48.18% amikacina, 22.22% Meropenem, 11.11% vancomicina y un 29.29% con otro tipo de antibiótico. En el 70.37% existió apego al algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI), con un 84.21% de tasa de efectividad; un 29.62% no se apego al algoritmo ATAI, presentando una tasa de efectividad de 12.50%. El 100% de los pacientes se egresaron vivos. En el seguimiento de los pacientes se identificó a 5 pacientes que se convirtieron en portadores de bacterias BLEE. A 12 cepas productoras de BLEE, se les determinó la presencia de genes *bla* a partir del ADN total mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se identificó gen *bla* SHV en un 33.33%, del gen *bla* CTX-M del 58.33% y del gen *bla* TEM en 50%.

Conclusiones:

Se propone realizar sistemáticamente la vigilancia de bacterias colonizantes multirresistentes para implementar algoritmos de tratamiento individualizados, esto

con el fin de aumentar la tasa de efectividad del tratamiento antibiótico y disminuir complicaciones. Así como, en un futuro realizar un estudio con una muestra más significativa.

Palabras clave:

Colonización nasal, Colonización perianal, Cáncer pediátrico, Algoritmo de tratamiento antibiótico.

ABSTRACT

Background:

Infectious related mortality in pediatric patients with cancer is higher (Stubkjaer M, 2005). A prompt evaluation and the onset of empirical antibiotic within the first 60 minutes of care are essential to prevent complications such as sepsis (Lehrnbecher T R. P., 2017) (Freifeld A, 2011). In the last decade where the increase in antibiotic resistance is a global problem, it is necessary to implement effective empirical antibiotic treatment algorithms, based on the continuous surveillance of hospital microbiological epidemiology and the epidemiology of individual colonization of patients. With the objective of preventing misused of antibiotic, related infectious complications and the spread of multidrug resistant bacteria.

Objective:

Design an individual antibiotic treatment algorithm, based on the early identification of colonizing bacteria isolated from the nasal and perianal area in the pediatric patient with leukemia to be used as a predictive value in the use of antibiotics.

Methods:

Longitudinal experimental study in the General Hospital Tijuana, Department of Pediatric Oncology, which includes patients under 20 years of age with a diagnosis of leukemia and cultures of nasal and perianal area, obtained in a period of 12 months of follow up. An individual antibiotic treatment algorithm will be applied base on the results of multidrug resistant bacteria obtained from the nasal and perianal area and we evaluated the predictive value of the algorithm in the use of antibiotics. We perform a statistical analysis of the variables and their correlation.

Results:

From 48 patients with leukemia, it was isolated in nasal swabs: 38(77.55%) SCN, 6(12.24%) MSSA and 5(10.20%) other bacteria, from perianal zone 35(62.50%) *E. coli* S-ceph was isolated and 7(12.50%) *E. Coli* ESBL, 7(12.50%) *K. pneumoniae*

and one strain of *K. pneumoniae* ESBL, and 10.71% of other bacteria. The individual antibiotic treatment algorithm (ATAI) were S-Ceph bacteria algorithm, ESBL-producing bacteria, carbapenemase-producing bacteria (CRE), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and algorithm colonized with ESBL and MRSA. 27 episodes of suspected infection enter the study, who were admitted to the hospital and the ATAI algorithm was applied; 19 (70.37%) episodes presented a temperature greater than 38 ° C, profound neutropenia ($<100 \times 10^3 / \mu\text{l}$) in 11 (40.74%) and elevated procalcitonin ($> 0.5 \text{ ng / dL}$) in 14 (51.85%). The most frequent infectious diagnosis was neutropenic colitis in 9 (44.44%) cases, 6 (22.22%) with fever and neutropenia, 3 (11.11%) with pneumonia, 2 (7.40%) with SARS-CoV-2 infection, 2 (7.40%) with cellulitis, 2 (7.40%) cases of diarrhea, 2 (7.40%) with viral rhinopharyngitis, one with urinary tract infection and one patient with pancreatitis. Of the hospitalized patients, 6 patients were colonized by ESBL bacteria, two patients colonized by MSSA, and one with *Acinetobacter baumannii*. The antibiotic treatment implemented was 62.96% cefepime, 48.18% amikacin, 22.22% Meropenem, 11.11% vancomycin and 29.29% with another type of antibiotic. In 70.37% there was adherence to the individual antibiotic treatment algorithm (ATAI), with an 84.21% effectiveness rate; 29.62% did not adhere to the ATAI algorithm, presenting an effectiveness rate of 12.50%. 100% of the patients were discharged alive. In the follow-up of the patients, 5 patients who became carriers of ESBL bacteria were identified. In 12 ESBL-producing strains, the presence of *bla* genes was determined by polymerase chain reaction (PCR), the *bla* SHV gene was in 33.33%, the *bla* CTX-M gene was in 58.33 % and the *bla* TEM gen was in 50%.

Conclusions:

We propose to systematically carry out the surveillance of multiresistant colonizing bacteria to implement individualized treatment algorithms, this in order to increase the effectiveness rate of antibiotic treatment and reduce complications. And in the future carry out a study with a more significant sample.

Key words:

Nasal colonization, Perianal colonization, Pediatric cancer, Antibiotic treatment algorithm.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	i
RESUMEN.....	i
ABSTRACT	iv
ÍNDICE	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xi
ÍNDICE DE GRAFICAS	xi
ANEXOS	xii
INTRODUCCION.....	11
ANTECEDENTES	12
JUSTIFICACIÓN.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
HIPOTESIS	19
HIPOTESIS NULA.....	19
HIPOTESIS ALTERNATIVA	19
OBJETIVO GENERAL.....	20
OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
METODOLOGÍA.....	21
PROCEDIMIENTO	23

Análisis estadístico	32
RESULTADOS.....	33
DISCUSIÓN.....	54
LIMITACIONES.....	65
FORTALEZAS.....	66
CONCLUSIÓN	67
RECOMENDACIONES.....	68
REFERENCIAS	69
ANEXOS	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
1	Cebadores y condiciones de PCR	27
2	Composición del <i>Master Mix</i>	28
3	Condiciones de la reacción de la PCR	28
4	Condiciones del Termociclador	28
5	Distribución de microorganismos aislados en agar sangre de muestra de hisopado nasal en pacientes pediátricos con leucemia.	33
6	Distribución de microorganismos aislados en agar MacConkey de muestras de hisopado perianal de pacientes pediátricos con leucemia.	34
7	Características demográficas de los pacientes con leucemia.	36
8	Características antropométricas de los pacientes con leucemia.	37
9	Características de la vigilancia microbiológica de bacterias MDR de 21 pacientes hospitalizados.	38
10	Características demográficas de los pacientes hospitalizados con episodios de infección.	39
11	Reactantes de fase aguda y diagnóstico de los pacientes hospitalizados.	41
12	Características clínicas del paciente con leucemia e infección.	43
13	Características laboratoriales del paciente con leucemia e infección.	44
14	Estudios de imagen realizados a los pacientes con leucemia e infección.	46
15	Distribución de microorganismos aislados de muestras de exudado nasal y zona perianal de pacientes hospitalizados.	47

16	Microorganismos aislados de muestras clínicas de los pacientes con leucemia e infección.	48
17	Tratamiento antibiótico implementado y apego al algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI).	49
18	Evolución hospitalaria de los casos de pacientes colonizados por bacterias productoras de BLEE.	51
19	Frecuencia general de genes <i>bla</i> en Enterobacterias productoras de BLEE caracterizadas por PCR.	52
20	Distribución de genes <i>bla</i> encontrados en distintas enterobacterias.	53
21	Combinación de genes <i>bla</i> detectados en distintas enterobacterias.	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Descripción	Página
1	Diagrama de diseño general del protocolo	30
2	Diagrama de seguimiento del protocolo	31

ÍNDICE DE GRAFICAS

Grafica	Descripción	Página
1	Comportamiento de la temperatura corporal durante la hospitalización	42
2	Comportamiento de los neutrófilos durante la hospitalización.	44
3	Comportamiento de la procalcitonina durante la hospitalización.	45
4	Tasa de efectividad del algoritmo FN y ATAI	49

ANEXOS

Anexo	Descripción	Página
1	Algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI) colonizado con SARM.	73
2	Algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI) colonizado con bacterias productoras de BLEE.	74
3	Algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI) colonizado con bacterias sensibles a cefalosporinas.	75
4	Algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI) colonizado con bacterias productoras de BLEE y SARM.	76
5	Algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI) colonizado por bacterias CRE.	77

INTRODUCCION

Los procesos infecciosos que llevan a la sepsis son la causa de mayor mortalidad en los pacientes pediátricos con cáncer, particularmente durante los periodos de neutropenia. (Stubkjaer M, 2005) El uso empírico de antibiótico de amplio espectro durante los episodios de fiebre y neutropenia es el tratamiento estándar en la mayoría de los hospitales alrededor del mundo. (Vedi A, 2014) (Klastersky J, 2016) La tasa de mortalidad asociada a procesos infecciosos del paciente con cáncer pediátrico en el del Hospital General Tijuana en los últimos 5 años ha disminuido de 31.5% (2015) a 14% (2019), posterior a la implementación de un algoritmo de tratamiento antibiótico empírico general en el paciente con fiebre y neutropenia.

En los pacientes pediátricos con cáncer y sospecha de proceso infeccioso, una evaluación clínica rápida y el inicio de antibiótico empírico dentro de los primeros 60 minutos de atención, es fundamental para prevenir complicaciones como sepsis. (Lehrnbecher T R. P., 2017) (Freifeld A, 2011) Esto basado en estudios en animales *in vitro*, sobre la relación entre fiebre y el tiempo de replicación de las bacterias una vez iniciado un proceso infeccioso. (Small P, 1986) (Walter E, 2016)

En esta era donde el aumento de la resistencia a los antibióticos es un problema de salud pública y no quedan exentos los pacientes pediátricos con cáncer, es necesaria la implementación de algoritmos de tratamiento antibiótico empírico eficaz, basados en la vigilancia continua de la epidemiología microbiológica hospitalaria y la vigilancia de la epidemiología de colonización individual de los pacientes, a través del tiempo de su tratamiento oncológico. Esto con el objetivo de prevenir la indicación de tratamientos antibióticos ineficaces, complicaciones asociadas a procesos infecciosos y la diseminación de bacterias multirresistentes.

ANTECEDENTES

En los últimos 40 años, ha ocurrido un cambio sustancial en el espectro epidemiológico de los aislamientos en sangre obtenidos de pacientes oncológicos. Durante los años sesenta y setentas, al inicio del desarrollo de la quimioterapia sistémica citotóxica, predominaron las infecciones en estos pacientes por patógenos gramnegativos. Posterior a esto, durante la década de los noventa, los organismos grampositivos se hicieron más comunes como agentes infecciosos, debido a un mayor uso de dispositivos para acceso intravasculares, que permitían la colonización y la entrada de la microbiota grampositivos de la piel. (Rosa L, 2014) (Lee JH, 2016) Actualmente, en la mayoría de los hospitales oncológicos, los estafilococos coagulasa negativos son los agentes aislados más comunes en hemocultivos. Las enterobacterias más frecuentes son las especies de *Enterobacter*, *Escherichia* y *Klebsiella*. Y con menor frecuencia se aíslan los bacilos gramnegativos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas*. (El-Mahallawy H, 2016)

En los últimos años, la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos constituye un serio problema de salud a nivel mundial y un reto aún mayor para el futuro debido a la presión selectiva que representa la utilización de antibióticos a gran escala. Lo anterior ha incrementado aún más en las áreas de hospitalización principalmente en los servicios de oncología pediátrica (Radhakrishnan V, 2014). Por este motivo las especies de bacterias gramnegativas resistentes a los antibióticos han aumentado el número de casos de infecciones en pacientes con enfermedad oncológica. (Lee JH, 2016)

En algunos hospitales, esto ha conducido a una tendencia epidemiológica hacia un predominio de patógenos gramnegativos en la población con cáncer. (Oliveira P, 2015). Reportando hasta un 56% de aislamientos por enterobacterias. (Santolaya M, 2005). Los genes de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), adquiridos principalmente de las especies de *Klebsiella* y las cepas de *Escherichia coli*, confieren una amplia gama de resistencia a los antibióticos betalactámicos. Además de las enzimas clásicas tipo TEM y SHV, las enzimas BLEE tipo CTX-M se han incrementado en todo el mundo. Actualmente se requiere de realizar estudios

fenotípicos y genotípicos para la identificación de genes *bla* por medio de reacción en cadena de la polimerasa para identificar el gen responsable de dichas resistencias. (Alarcon, 2008) (Guillen, 2016)

Estos patógenos BLEE a menudo solo son susceptibles a carbapenémicos. En los últimos años se han reportado especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* productoras de carbapenemasas, que confiere resistencia a los carbapenémicos. El reconocimiento de estas especies resistentes implica una cuidadosa interpretación de los antibiogramas específicos del organismo.

Además, los patógenos grampositivos resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y enterococo vancomicina resistente (EVR), se han vuelto más comunes en algunos hospitales, representado el 20% y 50%, respectivamente. (Freifeld A, 2011) (Alexander S, 2012) (Logan L, 2015) (Rizzo K, 2019)

Este problema se ha observado a nivel mundial desde hace 30 años y algunos países han realizado investigaciones al respecto, sobre todo para conocer los mecanismos y causas que hacen posible esta resistencia y la creación de nuevos antibióticos que permitan evadir los mecanismos de resistencia. El proceso de adquisición de la resistencia bacteriana en el ambiente hospitalario adquiere una viabilidad mayor, debido a la interacción de los genes de resistencia transmitidos de microorganismos. Lo anterior genera agentes con un alto potencial de patogenicidad que se diseminan con facilidad de un paciente a otro. Se han realizado estudios que muestran que las infecciones nosocomiales ocasionan la muerte de 60 000 personas por año, con un costo para las instituciones de salud de 4,5 billones de dólares anuales. Se estima que alrededor del 90 % de las infecciones son causadas por bacterias multirresistentes. (IDSA, 2004) (CDC, 2019) (Ben Y, 2019)

En un estudio realizado en el Hospital General Tijuana sobre la clasificación de las bacteriemias en pacientes con cáncer se encontró que los microorganismos aislados con mayor frecuencia en hemocultivos en pacientes pediátricos con neutropenia con daño a la barrera de la mucosa intestinal son *Klebsiella pneumoniae* (29%), *Escherichia coli* (25%) y *Enterococcus faecium* (12.5%), y sin

daño a la barrera de la mucosa intestinal los más frecuentes reportados fueron *Acinetobacter baumannii* (13%) y *Staphylococcus aureus* (13%) (Torres D, 2015).

Existe poca información y estudios sobre el perfil de multirresistencia en bacterias aisladas de hemocultivo de origen comunitario y hospitalario en el paciente oncológico pediátrico y su correlación con la epidemiología microbiológica ambiental. Sin embargo, en los últimos dos años se han reportado bacterias multirresistentes y panresistentes en pacientes oncológicos con desenlace clínico fatal. (Rosa L, 2014)

La colonización por microorganismos patógenos tiene la capacidad de causar infección si existe daño de la mucosa, como consecuencia se presenta la translocación hacia el torrente sanguíneo o a un sitio del cuerpo susceptible. Se ha evaluado el impacto de la estancia hospitalaria y el uso de antibióticos en la colonización gastrointestinal con enterobacterias resistentes, como factor predisponente. También se ha encontrado tasas de resistencia altas de colonización por enterobacterias y enterococos de origen comunitario. (Kurtaran B, 2011)

El daño a la mucosa gastrointestinal causado por la quimioterapia, manifestado como mucositis o colitis, favorece la translocación bacteriana, originando bacteriemia en los pacientes con cáncer. (Van der Velden W, 2014) (Sonis, 2004)

Está documentado que los pacientes con leucemia o trasplante de células hematopoyéticas que presentan bacteriemia por microorganismos resistentes, se relacionan directamente con la colonización del mismo microorganismo en mucosa intestinal. Los cultivos de estos pacientes se han realizado de muestras de heces. (Alexander S, 2012) (Wingard J, 1986)

Actualmente las decisiones de terapia antibiótica empírica inicial en un paciente con leucemia y sospecha de proceso infeccioso se basan en categorizar el riesgo infectológico, manifestaciones clínicas y la epidemiológica microbiológica de cada hospital. (Santolaya M, 2005) (Lehrnbecher T P. R., 2012) (NCCN, 2017) (Freifeld A, 2011) (Lehrnbecher T R. P., 2017) (Cohn S, 2015)

Es necesario estudiar el perfil de colonización por bacterias patógenas y su resistencia a los antibióticos en la población oncológica pediátrica, que se encuentra en tratamiento con quimioterapia, para crear algoritmos de tratamiento antibiótico

empírico eficaz y planear estrategias de prevención de infecciones hospitalarias y de la comunidad.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, existe un incremento en los casos de cáncer pediátrico nivel en la región, las complicaciones relacionadas a procesos infecciosos son la principal causa de muerte en México y la segunda es toxicidad por quimioterapia, con el surgimiento de bacterias resistentes dentro de esta población existe un alto riesgo de incremento de las tasas de morbilidad y mortalidad. (O'Connor D, 2014) (Stubkjaer M, 2005) (Rivera R, 2016) Una problemática actual son las infecciones por microorganismos con resistencia antimicrobiana, estos cambios epidemiológicos se manifiestan dentro del hospital y en la comunidad. (CDC, 2019) Ahora reportado en el paciente oncológico pediátrico. (Lee JH, 2016) La Organización Mundial de la Salud ha indicado la necesidad de implementar, desarrollar e investigar nuevos antibióticos, así como nuevos programas de vigilancia e intervención que puedan reducir la mortalidad, morbilidad y los costos económicos (OMS, 2019), específicamente la vigilancia de la colonización de los pacientes con leucemia, contribuirá con la generación de conocimiento que ayudará a implementar algoritmos de tratamiento individualizado y eficaces, permitirá obtener la información necesaria para conocer la magnitud del problema y evaluar el impacto, para diseñar estrategias para prevenir infecciones, complicaciones infectológicas y el surgimiento de nuevas resistencias, así como su diseminación en la población oncológica pediátrica .

Además, estos datos pueden ser comparados en formas tanto temporal como estacional, y pueden contribuir al conocimiento de la dinámica del proceso infeccioso en micro y macroambientes. (Weber D, 2013) También el conocimiento y difusión de los hallazgos de la distribución de los perfiles de resistencia de la colonización y de las infecciones más frecuentes, puede favorecer las recomendaciones para un uso adecuado de antimicrobianos. (CDC, 2014)

La recolección sistematizada de información, el análisis e interpretación de los datos, facilitarán la planificación e implementación de terapias eficaces y por ende el restablecer la salud del paciente, por lo que también es necesario la difusión de los datos obtenidos y posterior la evaluación de su impacto en la práctica clínica y en salud pública.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Todos los pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia sistémica están en riesgo de presentar infecciones invasivas, fiebre y neutropenia. Las bacterias son el agente causal más frecuente de infección en pacientes con leucemia, lo que contribuye a la dinámica del incremento o disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad relacionada al tratamiento. (Alexander S, 2012) (Freifeld A, 2011)

El riesgo de infección varía según la fase de tratamiento de quimioterapia y el tipo de cáncer diagnosticado, por ejemplo, en la leucemia, durante la fase de tratamiento de inducción y consolidación, la duración y la profundidad de la neutropenia es más severa que durante la fase de mantenimiento. Durante estas primeras dos fases, el paciente usualmente se encuentra hospitalizado, y las infecciones por bacterias y hongos son más frecuentes, a menudo originados de la microbiota del paciente o del entorno hospitalario. (Caniza M, 2015)

Los factores de riesgo que se asocian a bacteriemia multirresistentes en los pacientes con cáncer son, disminución de la cuantificación absoluta de neutrófilos, la previa exposición a antibióticos y la duración prolongada (> 7 días) de la neutropenia; (ElMahallawy H, 2011) La presencia de catéter venoso central es asociada a bacteriemia por bacterias grampositivos, mientras que la neutropenia prolongada se asocia a desarrollar bacteriemia por bacterias gramnegativas. Wingard *et. al* en 1986 explican por primera vez que el incremento en la frecuencia de colonización con microorganismos patógenos resistentes está directamente relacionada a un aumento en la frecuencia de infecciones invasivas o bacteriemias por los mismos microorganismo.

En los pacientes con cáncer que reciben tratamiento de quimioterapia sistémica, las infecciones bacterianas surgen debido a la alteración de la inmunidad innata junto al daño o compromiso de la barrera de la piel y mucosas, así como el paso de los microorganismos patógenos colonizantes hacia la sangre. (Van der Velden W, 2014)

Existe poca información sobre la incidencia de la colonización de bacterias multirresistentes relacionadas a infecciones del torrente sanguíneo en pacientes con enfermedades oncológicas. En un estudio multicéntrico realizado en hospitales en Alemania, se reportó una incidencia baja en la colonización rectal por bacterias multirresistentes en pacientes con enfermedad hematológica. Sin embargo, esta condición predice una probabilidad del 16% en presentar una infección del torrente sanguíneo relacionada a bacterias multirresistentes, especialmente durante el periodo de neutropenia. (Cattanea C, 2018)

La transición a colonización con microorganismos resistentes en un paciente es posible a través de diferentes formas, selección antibiótica de bacterias resistentes presentes no detectadas, transmisión de patógenos de paciente a paciente, desarrollo *de novo* en una bacteria susceptible. Cada uno de estos mecanismos se incrementa directa o indirectamente en un escenario previo de exposición de antibióticos. (Alexander S, 2012)

Los pacientes con diagnóstico oncohematológico se consideran una población de alto riesgo para adquirir infecciones multirresistentes, debido al uso prolongado de antibióticos y hospitalización. (Cattanea C, 2018)

En la última década, la principal preocupación en el área oncológica es el uso indiscriminado e inadecuado de antibióticos, debido a la posibilidad de desarrollar microorganismos patógenos resistentes a antimicrobianos, incrementando el riesgo de infecciones por este tipo de bacterias en pacientes con tratamiento quimioterapéutico. (Alexander S, 2012) (Klastersky J, 2016)

Por lo anterior, se propone la implementación de un protocolo de vigilancia de portador para determinar el momento de la colonización de bacterias multirresistentes potenciales a desarrollar en el paciente pediátrico bacteriemia, sepsis o choque séptico, incrementando la mortalidad por esta causa. Así como, el desarrollo de algoritmos de tratamiento antibiótico empírico individual eficaces disminuirá la administración de antibióticos innecesarios que afectan el sistema del paciente durante el tratamiento oncológico.

HIPOTESIS

La implementación de un algoritmo de tratamiento antibiótico individual derivado de una colonización temprana, es efectiva en un 70% de los casos de pacientes pediátricos con leucemia, que presentan signos de proceso infecciosos sin foco identificado.

HIPOTESIS NULA

La interacción de otros microambientes en pacientes ambulatorios nulifica la implementación de algoritmos de tratamiento antibiótico individual.

HIPOTESIS ALTERNATIVA

La aplicación sistematizada de una herramienta diagnóstica acompañada de un tratamiento antibiótico empírico eficaz en los pacientes pediátricos con leucemia, disminuye las complicaciones derivadas por el uso inadecuado de antibióticos y la morbimortalidad relacionada a sepsis.

OBJETIVO GENERAL

Diseñar un algoritmo de tratamiento antibiótico individual, a partir de la identificación temprana de bacterias colonizantes aisladas de fosas nasales y zona perianal en el paciente pediátrico con leucemia, para utilizarlo como valor predictivo en el uso de antibióticos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Identificar e implementar el seguimiento de bacterias comensales aisladas de fosas nasales y zona perianal en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia, mediante el aislamiento en medios selectivos y pruebas de sensibilidad, para incorporarlo como dato basal del seguimiento de los pacientes durante el tratamiento de leucemia y definir el momento de la colonización.
2. Identificar el momento de la transición al estado de colonización por bacterias patógenas multirresistentes, mediante el aislamiento en medios selectivos y pruebas de sensibilidad de las fosas nasales y perianal, para crear un algoritmo de antibiótico individual para pacientes pediátricos con leucemia.
3. Correlacionar el agente aislado del hemocultivo con el del seguimiento microbiano, mediante la determinación de la presencia de genes *bla* a partir del ADN total mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), para evaluar el seguimiento del proceso infeccioso.
4. Aplicar el algoritmo de antibiótico individual al paciente que presente datos de bacteriemia sin foco de infección, derivado del seguimiento microbiológico, mediante la capacitación del personal de salud que consulta al paciente pediátrico con leucemia, para iniciar un tratamiento antibiótico individual eficaz y oportuno.

METODOLOGÍA

I. Tipo de estudio

Experimental.

Espacio-temporal - Sitios de muestreo

- 1) Área física de muestreo: hospital día (ambulatorio) y hospitalización.
- 2) Área anatómica de muestreo: exudado de fosas nasales y zona perianal.

Temporalidad

Estudio longitudinal de 12 meses.

II. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- 1) Pacientes atendidos en el Servicio de Oncohematología Pediátrica del Hospital General Tijuana.
- 2) Pacientes menores de 20 años, con nuevo diagnóstico de leucemia y pacientes menores de 20 años, con diagnóstico de leucemia asintomáticos sin presencia de bacteriemia, para la toma muestra por hisopado de exudado nasal y zona perianal.
- 3) Autorización de los padres a través del consentimiento informado o asentimiento del adolescente.

Criterio de Exclusión

- a. Pacientes menores de 20 años, con diagnóstico de leucemia y que presenten bacteriemia o sepsis en el momento de la toma de hisopado.
- b. Paciente que no deseen participar en el protocolo.

III. Variables

Variables independientes

Algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI)

(Incluye a los antibióticos utilizados en el Servicio de Oncohematología Pediátrica del Hospital General Tijuana y sus dosis individuales)

Variables dependientes

- 1) Temperatura corporal
- 2) Bacteriemia
- 3) Sepsis
- 4) Cuantificación Absoluta de Neutrófilos (CAN)
- 5) Procalcitonina

IV. Tipo de población

Pacientes pediátricos menores de 20 años de edad con diagnóstico de leucemia.

V. Tamaño de la muestra

Se incluye a todos los pacientes menores de 20 años atendidos durante el periodo de estudio de 12 meses.

VI. Parte estadística

- 1) Se utiliza estadística descriptiva para interpretar el comportamiento general de la población del estudio.
- 2) Se grafica el comportamiento de la temperatura corporal y la desaparición de la bacteriemia o sepsis.
- 3) Se grafica el comportamiento de la variable dependiente de CAN de acuerdo de la presencia de bacteriemia o sepsis.
- 4) Se describe mediante graficas de línea, la disminución de la estancia hospitalaria por el uso de antibióticos de uso empírico eficaz.

VII. Consentimiento informado

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética en investigación del Hospital General Tijuana, con la obtención del consentimiento informado de los padres y asentimiento por parte de los adolescentes. Se siguieron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

PROCEDIMIENTO

Eta 1. Selección de los pacientes

- Pacientes:
 - Pacientes menores de 20 años asintomáticos con diagnóstico nuevo de leucemia.
 - Pacientes menores de 20 años asintomáticos con diagnóstico conocido de leucemia.
- Lugar:
 - Hospitalización de Servicio de Oncohematología Pediátrica de HGT
 - Hospital Día en área de quimioterapia ambulatoria de HGT
- Tiempo:
 - Muestreo: 6 meses
 - Seguimiento: 12 meses
- Procedimiento:
 - Paciente con diagnóstico nuevo de leucemia.
 - Solicitar consentimiento informado a familiar o tutor.
 - Revisión clínica general con estudios de laboratorios y de imagen, para descartar proceso infeccioso activo.
 - Muestreo de fosas nasales y zona perianal se realiza en el área de hospitalización.
 - Paciente con diagnóstico conocido de leucemia
 - Solicitar consentimiento informado a familiar o tutor.
 - Se cita a consulta en Hospital Día
 - Revisión clínica con estudios de laboratorio y de imagen, para descartar proceso infeccioso activo.
 - Asignar cita en consulta de Hospital Día para Muestreo de fosas nasales y zona perianal.

Eta 2. Muestreo por hisopado de fosas nasales y zona perianal

- Se realizó más de un muestreo por niño durante su seguimiento.
- Indicaciones generales
 - Preparar todo el material necesario para la toma de muestra, verificando condiciones y vigencia.

- Seleccionar y rotular adecuadamente los contenedores (hisopos) con nombre de paciente y fecha de la toma.
- Seleccionar el sitio adecuado para la toma de la muestra de acuerdo al procedimiento a realizar.
- Lavarse las manos antes de tomar la muestra
- Portar equipo de protección (guantes, mascarilla, bata)
- Muestreo por hisopado de fosas nasales
 - Recostar al paciente y eleve un poco la cabeza.
 - Seleccionar una fosa nasal, que no esté obstruida, con heridas o sangrando.
 - Introducir cuidadosamente el hisopo (hisopo estéril Stuart) en las fosas nasales aproximadamente entre 1 a 2.5 cm humedecido con solución salina.
 - Tomar la muestra firmemente dentro de la fosa nasal, rotando el hisopo y dejándolo en un mismo lugar 10 a 15 segundos y retírelo cuidadosamente.
 - Inserte el hisopo en su contenedor de transporte, cierre el tubo perfectamente.
 - Coloque el hisopo en un contenedor con temperatura a 4 °C para su transporte a laboratorio de microbiología.
- Muestreo por hisopado de zona perianal
 - Recostar al paciente y colóquelo en posición decúbito lateral, con flexión de ambas piernas.
 - Verificar que no presente heridas, fisuras o sangrado.
 - Tomar la muestra con un hisopo rectal estéril previamente humedecido en solución salina.
 - Rotando el hisopo sobre la zona perianal, la presencia de un ligero color café en el hisopo indica que la muestra ha sido tomada.
 - Inserte el hisopo en su contenedor de transporte, cierre el tubo perfectamente.
 - Coloque el hisopo en un contenedor de transporte a temperatura ambiente para su transporte a laboratorio de microbiología.
 - Si el tiempo de trasportación será mayor de 1 hora, se deberá mantener en un contenedor a una temperatura de 2 a 8°C.

Etapas 3. Procesamiento de muestras en laboratorio de microbiología

- Recepción de la muestra en el laboratorio de microbiología HGT.
- Registro de la muestra en hoja de “ Registros de Cultivos” HGT del laboratorio de microbiología, con los siguientes datos:
 - Fecha y Hora de toma de muestra
 - Nombre del paciente

- Edad
- Sexo
- Servicio (Hospital Día/Hospitalización Oncohematología Pediátrica)
- Diagnóstico
- Espécimen o tipo de muestra
- Verificar que coincida la solicitud, con muestra y ambas estén correctamente identificadas.
- Personal de laboratorio verifica las condiciones de la muestra.
- Registro de la muestra en el “Sistema Computación” del laboratorio, donde se asigna un número de folio.
- Se rotula la solicitud de laboratorio y muestra con el folio asignado.
- La muestra pasa al área de trabajo de microbiología:
 - Muestra de hisopado de exudado nasal:
 - Atemperar los medios de cultivo previamente a su uso.
 - Rotular los medios correspondientes (folio, fecha y tipo de muestra). Se utiliza placas de agar sangre.
 - Descargar y extender la muestra con el hisopo en la placa de agar, rotando el hisopo sobre la placa.
 - Incubar las placas inoculadas en incubadora, a 35 a 37°C.
 - Realizar lectura a las 24 horas del cultivo de las muestras, si no se detecta aislamiento de microorganismos, prolongar la incubación 48 – 72 horas.
 - Cualquier colonia en la placa de agar será procesada y se realizará Tinción de Gram.
 - Verificar si se trata de un CG positivo, BG negativo, BG positivos o levaduras.
 - Realizar identificación y sensibilidad en el sistema VITEK 2 Compact®.
 - Muestra de hisopado de zona perianal:
 - Atemperar los medios de cultivo previamente a su uso.
 - Rotular los medios correspondientes (folio, fecha y tipo de muestra). Se utiliza placas de agar sangre y agar MacConkey
 - Descargar y extender la muestra con el hisopo en la placa de agar, rotando el hisopo sobre la placa.
 - Incubar las placas inoculadas en incubadora, a 35 a 37°C.
 - Realizar lectura a las 24 horas del cultivo de las muestras, si no se detecta aislamiento de microorganismos, prolongar la incubación 48 – 72 horas.
 - Cualquier colonia en la placa de agar será procesada y se realizará Tinción de Gram.
 - Verificar si se trata de un CG positivo, BG negativo, BG positivos o levaduras.

- Realizar identificación y sensibilidad en el sistema VITEK 2 Compact®.
- Procesamiento de Hemocultivos:
 - Incubar frascos de hemocultivo en incubadora, a 35 a 37°C.
 - Realizar lectura con Tinción de Gram a las 24 horas del cultivo de las muestras e inocular en placas de agar sangre y agar MacConkey.
 - Si no se detecta aislamiento de microorganismos, prolongar la incubación 48 – 72 horas.
 - Cualquier colonia en la placa de agar será procesada y se realizará Tinción de Gram.
 - Verificar si se trata de un CG positivo, BG negativo, BG positivos o levaduras.
 - Realizar identificación y sensibilidad en el sistema VITEK 2 Compact®.
- Procedimiento de identificación y sensibilidad en el sistema VITEK 2 Compact®:
- Preparación de suspensión:
 - Tarjetas de identificación:
 - Transferir 3 ml de solución salina en un tubo.
 - Tomar una colonia y suspender adecuadamente.
 - Verificar la densidad óptica en el Densichek
 - Tomar una tarjeta de identificación y colocarla en el casete.
 - Tarjetas de susceptibilidad:
 - Transferir 3 ml de solución salina en un tubo.
 - De la suspensión que se preparó en el punto anterior tomar para:
 - Gram positivos y levaduras 280 µL
 - Gram negativos 145 µL
 - Y adicionarla en el tubo con 3 mL con solución salina.
 - Tomar una tarjeta de sensibilidad (AST) y colocarla en el casete.
 - Casete Real:
 - Preparar la suspensión de bacterias.
 - Ingresar gradilla en el área de llenado.
 - En la pantalla del equipo seleccionar “Inicio de llenado”
 - Cuando termine el llenado de tarjetas, pasar el casete a la carga estación de carga.
 - Sacar el casete cuando se termine el procedimiento de carga de tarjetas.

- Ir a iconos y seleccionar cada par de tarjetas (ID y AST) e ir a introducir el número de muestra y presionar aceptar
- Clic en guardar.
- Introducción de la información del paciente en el software de VITEK 2 Compact®.
- Si todos los datos están completos y los resultados están correctos, se deberá validar el resultado.

Etapas. 4. Procesamiento de las muestras en el laboratorio de biología molecular

- Determinación de la presencia de genes *bla* a partir del ADN total mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).
- Se emplearon cebadores específicos para los genes *bla* TEM, *bla* SHV y *bla* CTX-M, Tabla No.1.
- Diseñados en la plataforma de *NBCI Primers3web versión 4.1.0*, Tabla No.1.
- Utilizando la secuencia reportada en el GenBank MF993521.1 para el gen *bla* TEM, MH460816.1 para el gen *bla* SHV y NZ_WSBF01000105.1 para el gen *bla* CTX-M.

Tabla No.1 Cebadores y condiciones de PCR.

Gen	Cebador (5' → 3')	Tamaño del fragmento (pb)	Condiciones de PCR
<i>bla</i> TEM	(F)L= GTGCACGAGTGGGTACATC (R)R= GAATAGTGTATGCGGCGACC	172	10 min a 95°C, 30s a 95°C, 30s a 63°C, 1 min a 72 °C, 10 min 72°C.
<i>bla</i> SHV	(F)L= CGCCGGTGTATTATCTCCCT (R)R= GCTCATCATGGGAAAGCGTT	186	10 min a 95°C, 30s a 95°C, 30s a 63°C, 1 min a 72 °C, 10 min 72°C.
<i>bla</i> CTX-M	(F)L= GCACAGCGCGAAGGTATTAA (R)R= AGAGAGAAAATGGCCCCGAA	179	10 min a 95°C, 30s a 95°C, 30s a 63°C, 1 min a 72 °C, 10 min 72°C.

- El ADN bacteriano se extrajo de las colonias bacterianas aisladas en agar nutritivo.
 - Se mezcló 100 µL de agua estéril más 1 asada de las colonias bacterianas.
 - Vortex y se centrifugo durante 30 segundos.
 - Se introdujo en el Termobloc (Temperatura: 100 °C, Tiempo 15 minutos)
 - Se almaceno y resguardo en el refrigerador a una temperatura 2 – 8 °C

- Se utilizó 3 µl para la mezcla de reacción en cadena de la polimerasa.
- La preparación de las muestras para la reacción de la PCR, Tabla No.2, se realizó utilizando *AccuPowe® Taq PCR Master Mix*, Oligonucleótidos, ADN bacteriano y agua bidestilada, Tabla No.3

Tabla No.2 Composición del Master Mix

Componente	Concentración Stock	<i>bla</i> TEM, <i>bla</i> SHV, <i>bla</i> CTX-M
Taq ADN polimerasa	1 U	
dNTPs (dATP,dCTP,dGTP,dTTP)	Cada uno 250 µM	
Reacción buffer (con 1.5 mM MgCl ₂)	1 X	
Estabilizador y tinte	trazas	
	Total=	12.5 µl

Tabla No.3 Condiciones de la reacción de la PCR

AccuPowe® Taq PCR Master Mix	12.5 µl
Oligonucleótidos	5 µl
ADN bacteriano	3 µl
H ₂ O bidestilada	4.5 µl
Total =	25 µl

- La PCR se realizó en un termociclador *BIO-RAD T100® Thermal Cycler*, la mezcla de la reacción se ajustó a un volumen final de 25 µl (12.5 µl de master mix y 3 µl de ADN).
- Se incluyó un control positivo y negativo por cada reacción.
- La amplificación se realizó en las siguientes condiciones en el termociclador: desnaturalización inicial de 10 minutos a 95 °C y 36 ciclos de amplificación durante 30 segundos a 95°C, 30 segundos a 63°C de alineación y 1 minuto a 72°C de polimerización, con una extensión final de 10 minutos a 72°C, Tabla No.4

Tabla No.4 Condiciones del Termociclador

Tiempo	Temperatura (grados Centígrados)
10 minutos	95°C
30 segundos	95°C
30 segundos	63°C
1 minuto	72°C
10 minutos	72°C

- Los productos obtenidos tras la amplificación fueron coloreados con el reactivo colorante de carga ADN 6X TriTrack (*Thermo Scientific* TM).
- Se analizaron mediante electroforesis utilizando gel de agarosa al 1% en buffer TAE 1X (Tris-acético-EDTA) con 15 µl de bromuro de etidio (BrEt).
- La electroforesis se llevó a cabo a 120 V y 0.15 A durante 27 minutos.
- Finalmente se visualizó los genes con un transiluminador de luz ultravioleta (UV), se reportó la presencia o ausencia de los tipos de genes *bla* TEM, *bla* SHV y *bla* CTX-M.

Etapas. 5. Implementar Algoritmo de Tratamiento Antibiótico Individual

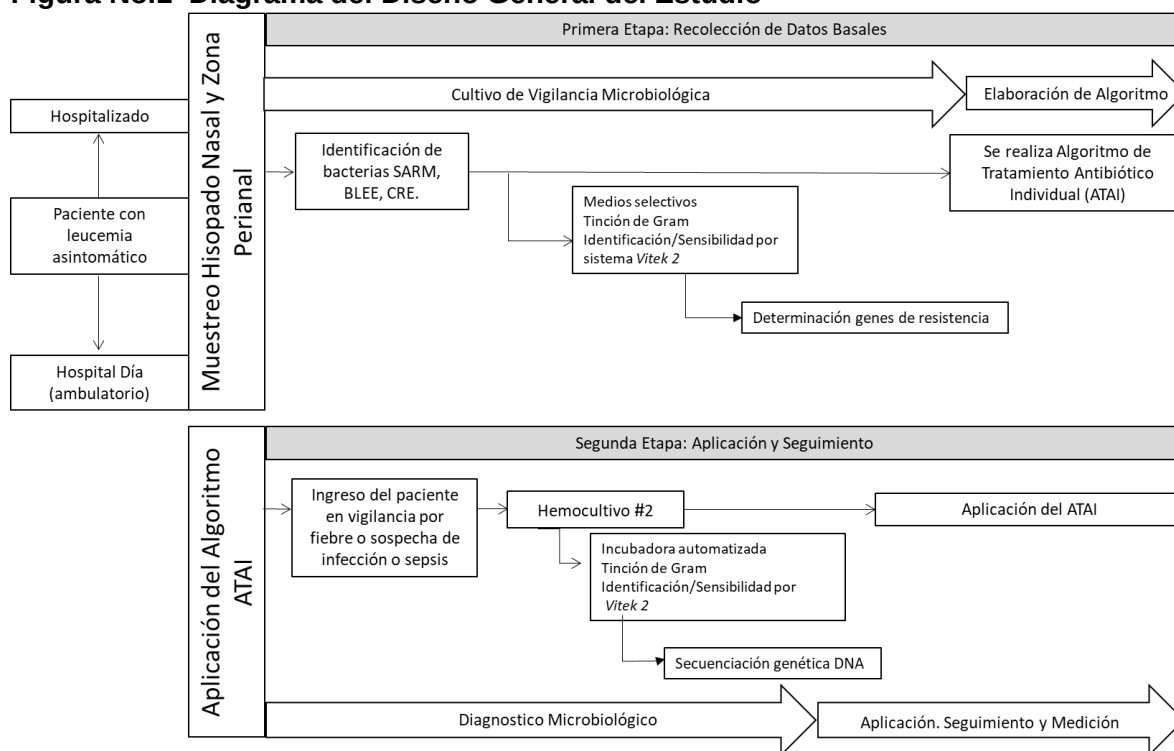
- Obtención de los resultados de los cultivos de vigilancia del laboratorio de microbiología.
- Registro de los resultados de cultivos de vigilancia en base de datos *Excel* [®].
- Análisis y elaboración de los algoritmos.

Etapas. 6. Diseño General del Estudio

El diseño general del estudio consiste en la selección de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia, que son tratados en el Hospital General Tijuana. Como se muestra en la Figura No.1 la primera etapa del estudio fue la recolección de datos basales, se recolectó muestras por hisopado del exudado nasal y zona perianal en búsqueda de bacterias multirresistentes colonizantes, a pacientes asintomáticos a proceso infeccioso con diagnóstico de leucemia, en el área del hospital día (área ambulatoria) y hospitalización. Se realizó búsqueda activa de bacterias multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y bacterias productoras de carbapenemasas (CRE), utilizando métodos tradicionales basados en el cultivo, tinción de Gram e identificación y sensibilidad por el sistema Vitek 2[®]. Posteriormente, las bacterias identificadas como multirresistentes, por medio de métodos moleculares, se detectó genes de resistencia específicos. Una vez identificadas las bacterias colonizantes de los pacientes, se elaboró el algoritmo de

tratamiento antibiótico individual (ATAI), que se anexo al expediente clínico del paciente (Anexo No.1).

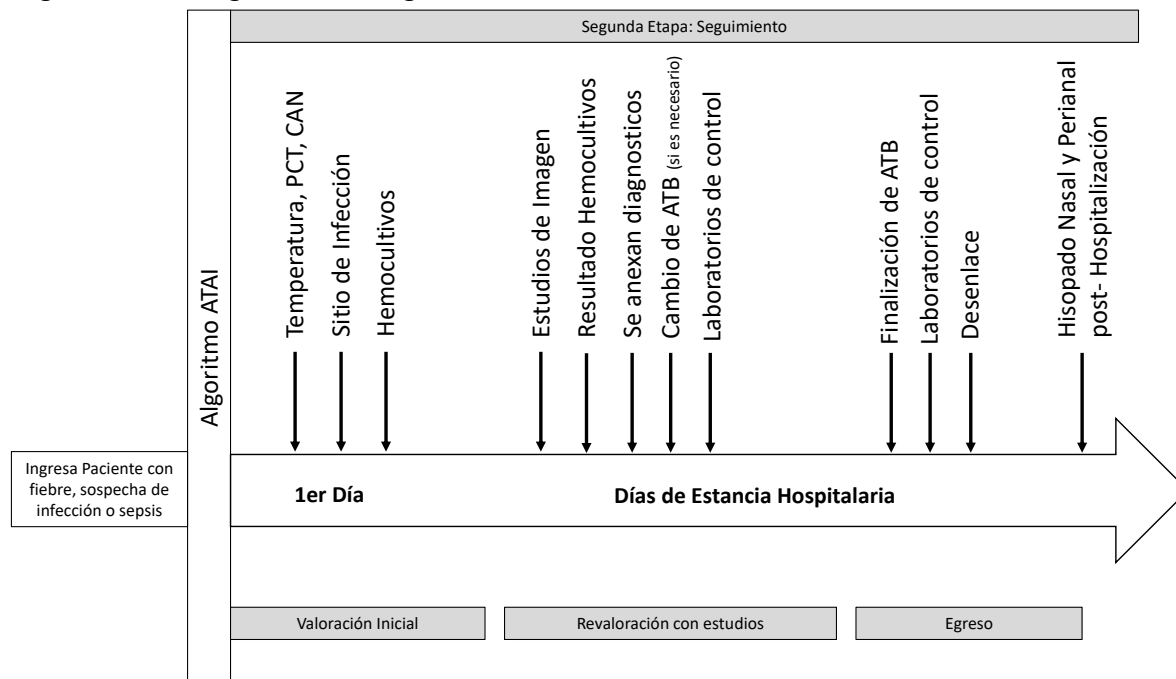
Figura No.1 Diagrama del Diseño General del Estudio



Si el paciente durante su tratamiento presenta fiebre, sospecha de infección o sepsis acude al hospital y en su atención inmediata se implementa la llamada Hora Dorada que consiste en la recolección de muestras para laboratorio y hemocultivos, y la aplicación del algoritmo de fiebre y neutropenia (FN) en un periodo de 60 minutos. La segunda etapa del estudio (Figura No.2), es la aplicación del algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI), el seguimiento del paciente hasta su desenlace y el análisis de evidencias sobre el aislamiento e identificación de bacterias multirresistentes causantes de la infección. Para los hemocultivos recolectados se utilizaron métodos tradicionales de identificación y posteriormente se realizó la detección de genes de resistencia específicos. El seguimiento de los pacientes se realizó hasta la resolución del proceso infeccioso y posteriormente el

muestreo de un hisopado de exudado nasal y zona perianal después de la hospitalización.

Figura No.2 Diagrama de Seguimiento del Estudio



Análisis estadístico

Se utiliza estadística descriptiva y de variables para interpretar el comportamiento general de la población en estudio, recolección de datos en Microsoft Excel® y análisis en Stata/SE 12.0 ®, reportándose en tablas y gráficas.

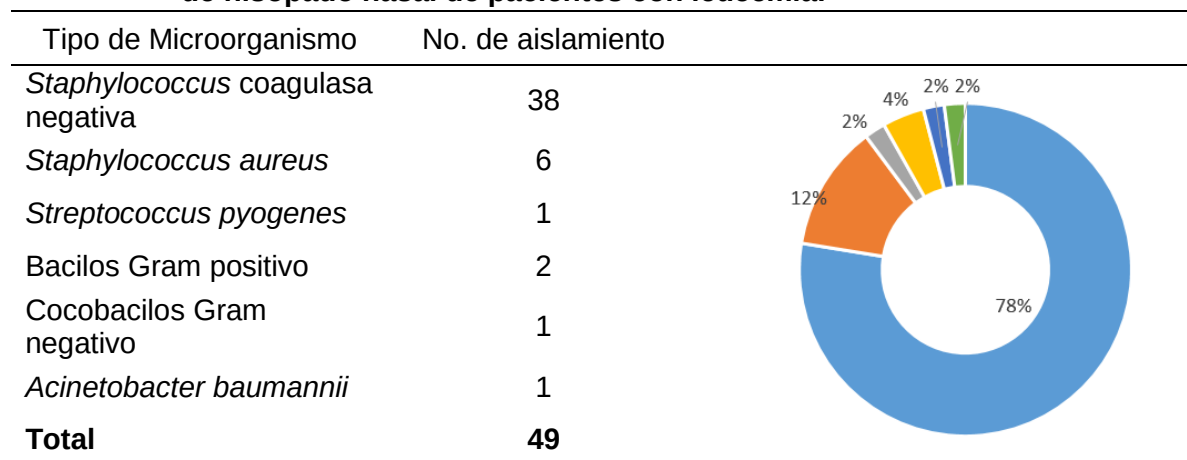
RESULTADOS

De un total de 73 pacientes activos en tratamiento por cáncer infantil, en el servicio de Oncohematología Pediátrica del Hospital General Tijuana, se incluyeron de acuerdo a los criterios de inclusión, 48 pacientes con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda recibiendo tratamiento en alguna de las fases de quimioterapia.

Cultivos de vigilancia microbiológica de exudado nasal y zona perianal

Para los datos basales se muestrearon por primera vez a 48 pacientes voluntarios con diagnóstico de leucemia, las 48 muestras tuvieron desarrollo microbiano en agar sangre como se muestra en la Tabla No.5, con crecimiento de *Staphylococcus* coagulasa negativo 77.55% con respecto al total de los aislamientos, *Staphylococcus aureus* se aisló en el 12.24% de las muestras y el resto de los aislamientos representan 10.20%, cabe mencionar que todas las cepas aisladas son sensibles a meticilina.

Tabla No.5 Distribución de microorganismos aislados en agar sangre de muestra de hisopado nasal de pacientes con leucemia.



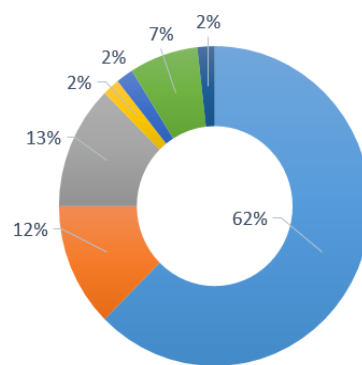
N=48 pacientes; 48 muestras positivas; 49 aislamientos

Como parte de los datos basales, también se incluyen muestras de hisopado perianal, en la Tabla No.6 se observa la distribución de los microorganismos aislados en agar MacConkey, en el 62.50% de las muestras se identificó *Escherichia*

coli sensible a cefalosporina y en un 12.50% de las muestras se aisló *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se desarrollaron cepas de *Klebsiella pneumoniae* sensible a cefalosporina que representa el 12.50% y una cepa de *Klebsiella pneumoniae* BLEE, el resto de los aislamientos representan el 10.71% del total.

Tabla No.6 Distribución de microorganismos aislados en agar MacConkey de muestras de hisopado perianal de pacientes con leucemia.

Tipo de Microorganismo	No. de aislamiento
<i>Escherichia coli</i>	35
<i>Escherichia coli</i> BLEE	7
<i>K. pneumoniae</i>	7
<i>K. pneumoniae</i> BLEE	1
<i>Pantoea sp</i>	1
<i>Citrobacter sp</i>	4
<i>Proteus sp</i>	1
Total	56



N=48 pacientes; 48 muestras positivas con 56 aislamientos

Una vez, que se obtuvieron los resultados de cultivos de vigilancia microbiológica por hisopado de exudado nasal y zona perianal de cada paciente con diagnóstico de leucemia, se elaboraron los algoritmos de tratamiento antibiótico individual (ATAI), utilizando de base el algoritmo de fiebre y neutropenia (FN), ya implementado en el Servicio de Oncohematología Pediátrica, como parte del protocolo de Hora Dorada.

Las variantes de este algoritmo ATAI para el inicio de tratamiento antibiótico empírico individual, está dirigido a la cobertura de bacterias sensibles a cefalosporina (S-Ceph), bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), bacterias productoras de carbapenemasas (CRE) y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (Anexo No. 1).

El algoritmo ATAI es una guía ordenada de instrucciones que ayuda al personal de salud en la atención primaria del paciente con diagnóstico de leucemia y sospecha de infección, el cual se debe de ejecutar en un periodo de 60 minutos desde el ingreso del paciente al hospital.

En el primer bloque del algoritmo se describe la definición de fiebre y de neutropenia severa, después se indica que laboratorios y estudios son mandatorios realizar al paciente con sospecha de infección, posteriormente se evalúa y estadifica el riesgo de infección del paciente, clasificándolo en riesgo bajo infectológico o riesgo alto infectológico y de ahí se toma una serie de decisiones según la estratificación del paciente. En el segundo bloque del algoritmo se valora si el paciente presenta un proceso infeccioso localizado evidente, el cual debe de ser tratado según las guías de infectología pediátrica y el antecedente de colonización; y por último el tercer bloque se implementa en caso de no identificar proceso infeccioso localizado, se inicia un tratamiento antibiótico empírico individual basado en el antecedente de colonización y según el riesgo de estatificación de infección.

Características generales de los pacientes pediátricos con leucemia

En la primera etapa del estudio, se incluyeron 48 pacientes pediátricos con el diagnóstico de leucemia, con las siguientes características descritas en la Tabla No.7; la distribución entre hombres y mujeres fue en número de 30 y 18 respectivamente; con edades que oscilan entre los 2 a los 19 años, siendo la mayoría entre las edades de 1 a 5 años en un 33.33%, 31.25 % entre los 6 a 10 años, 18.75% entre los 11 y 15 años y un 16.66% entre los 16 a 20 años. El subtipo de leucemia aguda más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda de células B con 87.5% y leucemia linfoblástica aguda de células T en un 12.5%, no se encuentran actualmente en tratamiento pacientes con leucemia mieloblástica aguda. Los pacientes con diagnóstico de leucemia se encuentran en diferentes fases de tratamiento de quimioterapia, 6 pacientes en fase de inducción, 3 pacientes en fase de consolidación, 32 pacientes en fase de mantenimiento y 7 pacientes recibiendo tratamiento de quimioterapia en fase de recaída.

Tabla No.7 Características demográficas de los pacientes con leucemia

	No. (%)	Media (rango)
Genero		
Hombre	30 (62.5)	
Mujer	18 (37.5)	
Edad (años)		
1-5	16 (33.33)	9.12 (2-19)
6-10	15 (31.25)	
11-15	9 (18.75)	
16-20	8 (16.66)	
Diagnostico Oncológico		
LLA Células T	6 (12.5)	
LLA Células B	42 (87.5)	
LMA	0	
Fase de Tratamiento		
Inducción	6 (12.5)	
Consolidación	3 (6.25)	
Mantenimiento	32 (66.66)	
Recaída	7 (14.58)	

N=48 pacientes; LLA: Leucemia Linfoblastica Aguda; LMA: Leucemia Mieloblastica Aguda

El tiempo de diagnóstico con cáncer de los pacientes actualmente activos con leucemia aguda en las diferentes fases de tratamiento de quimioterapia es de un promedio de 2 años, con rangos entre 1 a 9 años.

Las características antropométricas de los 48 pacientes pediátricos con diagnóstico leucemia recibiendo tratamiento de quimioterapia, se describen en la Tabla No.8; al momento del muestreo del exudado nasal y zona perianal para la vigilancia de bacterias multirresistentes el peso de los pacientes se encontraba en un rango de 12 a 80 kg, con una media de 36.28 kg, la distribución del estado nutricional de los pacientes pediátricos con leucemia fue en un 47.91% de desnutrición, un 43.75%

en rangos de peso normal para la talla y peso, solo 4 pacientes se identificaron con sobrepeso y ninguno con obesidad.

Tabla No. 8 Características antropométricas de los pacientes con leucemia

	No. (%)	Media (rango)
Peso (kg)		36.28 (12-80)
Talla (cm)		135 (91-182)
Índice de Masa Corporal		
Desnutrición	23 (47.91)	
Normal	21 (43.75)	
Sobrepeso	4 (8.33)	
Obesidad	0	

N=48 pacientes; kg: kilogramo; cm: centímetros

En la segunda etapa del estudio, de un total de 48 pacientes pediátricos activos en el Servicio de Oncohematología Pediátrica con el diagnóstico de leucemia, fueron hospitalizados 21 pacientes en un periodo de 6 meses, representando un total de 27 episodios de infección o sepsis durante este periodo de tiempo, a los cuales se les dio seguimiento durante los siguientes 6 meses.

Características de los pacientes hospitalizados con episodios de infección

En la Tabla No.9 se describen las características de los resultados de la vigilancia microbiológica de bacterias multirresistentes colonizantes, por medio del hisopado de exudado nasal y zona perianal de 21 pacientes hospitalizados con sospecha de infección o sepsis, que representa el 43.75% del total de los pacientes con leucemia activos. Se identificó 4 pacientes colonizados por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y un 80.95% de las bacterias aisladas del hisopado de zona perianal fueron sensibles a cefalosporinas (S-Ceph); no se aisló *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en el hisopado

nasal, solo 2 aislamientos se identificaron con *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina (SASM).

Se identificaron 4 pacientes con más de 2 hospitalizaciones en un periodo de 6 meses con sospecha de infección o sepsis, de ellos solo a uno se le aisló de la zona perianal bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y a ninguno con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).

Tabla No.9 Características de la vigilancia epidemiológica de bacterias MDR de 21 pacientes hospitalizados

	No. (%)
Total de Pacientes Hospitalizados	21/48 (43.75)
Colonizados por Bacterias BLEE	4/21 (19.04)
Colonizados por Bacterias SASM	2/21 (9.52)
Colonizados por Bacterias SARM	0/21
Pacientes Hospitalizados más de 2 ocasiones	4/21 (19.04)
Colonizados por Bacterias BLEE	1/4 (25)
Colonizados por Bacterias SARM	0/4 (--)

N= 21 pacientes; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; SASM: *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MDR: multirresistentes

De los 21 pacientes con leucemia hospitalizados con sospecha de infección, solo un paciente reingreso en 4 ocasiones.

Se registraron 27 episodios de sospecha de infección o sepsis, las características demográficas se describen en la Tabla No.10, la distribución entre hombres y mujeres fue de 51.85% y 48.14% respectivamente; las edades oscilaron entre los 2 a 16 años (media 8.07 años), predominando el grupo de 6 – 10 años de edad con un 37.03% del total de los casos, el grupo de menores de 5 años de edad y de 11 – 15 años, ambos con un 29.62% y solo un paciente en el grupo de 16 – 20 años de edad. El subtipo de leucemia linfoblástica aguda que predominó fue de células B

con 24 pacientes y 3 pacientes con subtipo de células T. Los pacientes se encontraban en diferentes fases de tratamiento de quimioterapia, 4 pacientes en fase de inducción, 3 pacientes en fase de consolidación, 12 pacientes en fase de mantenimiento y 8 pacientes en recaída. Los días registrados entre la última dosis de quimioterapia y el inicio de la sospecha de infección fue un promedio de 3.48 días, con un rango que oscilo entre 0 a 17 días. El promedio de estancia hospitalaria fue de 12.59 días y el 100% de los pacientes se egresaron vivos.

Tabla No.10 Características demográficas de los pacientes hospitalizados con episodios de infección

	No. (%)	Media (rango)
Genero		
Hombre	14 (51.85)	
Mujer	13 (48.14)	
Edad (años)		8.07 (2-16)
1-5	8 (29.62)	
6-10	10 (37.03)	
11-15	8 (29.62)	
16-20	1 (3.70)	
Diagnostico Oncológico		
LLA Células T	3 (11.11)	
LLA Células B	24 (88.88)	
LMA	0	
Fase de Tratamiento		
Inducción	4 (14.81)	
Consolidación	3 (11.11)	
Mantenimiento	12 (44.44)	
Recaída	8 (29.62)	
Días entre Ultima QT - Infección		3.48 (0-17)
Días de Estancia Hospitalaria		12.59 (3-43)
Desenlace		
Vivo	27 (100)	
Defunción	0	

N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis; QT: quimioterapia

Las características generales que presentaron los pacientes hospitalizados con sospecha de infección se describen en la Tabla No.11, fueron en total 27 episodios de sospecha de infección, se reportó que 19/27(70.37%) episodios presentaron temperatura mayor de 38°C, con un rango que oscilo de 36 a 40 °C de temperatura. La cuantificación absoluta de neutrófilos (CAN) menor a $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ ó neutropenia profunda fue en un 40.74% de los pacientes y de neutropenia severa ($101-500 \times 10^3/\mu\text{l}$) un 25.92% con un promedio de $544 \times 10^3/\mu\text{l}$ (0 – 2850). Se registró la procalcitonina elevada ($>0.5 \text{ ng/dL}$) en 14/27 pacientes, representado el 51.85 %, con un promedio de 4.61 ng/dL , rango que oscilo 0.62 a 15.9 ng/dL . El tiempo registrado entre la aparición del primer síntoma de infección o fiebre y la atención medica en el hospital fue en un promedio de 2.48 días, con un rango de 0 a 16 días. Durante la valoración clínica inicial del paciente con sospecha de infección, se identificaron 12 pacientes con afección gastrointestinal, 5 pacientes con afección respiratoria, 2 pacientes con infección de tejidos blandos; y un paciente con infección de vías urinarias, infección en orofaringe y sistema nervioso central, respectivamente; del total de los 27 episodios, solo en 5 pacientes no se identificó foco de infección.

El diagnóstico infectológico más frecuente fue colitis neutropénica en un total de 9(44.44%) casos, uno de ellos se acompañó de pancreatitis y 2 con bacteriemia; 6(22.22%) casos con fiebre y neutropenia, 3(11.11%) pacientes con neumonía y 2(7.40%) fueron infección por SARS-CoV-2, se identificó 2(7.40%) casos de celulitis, 2(7.40%) casos de diarrea con identificación de toxina A/B de *Clostridioides difficile* en un paciente, 2(7.40%) casos de rinofaringitis viral, un paciente con infección de vías urinarias y un paciente con pancreatitis clasificación Baltazar E; de los 27 episodios de infección, solo a un paciente se le descartó proceso infeccioso durante las primeras 48 horas de hospitalización.

Todos los pacientes que ingresaron al hospital se les realizo valoración clínica de mucosas, para la detección de mucositis; se identificaron cinco pacientes con mucositis, con los siguientes grados de afección según la escala de evaluación de la OMS; dos pacientes con Grado I, dos pacientes con Grado II, un paciente con Grado III y no se identificó casos con mucositis Grado IV; no existieron complicaciones secundarias a lesión de las mucosas.

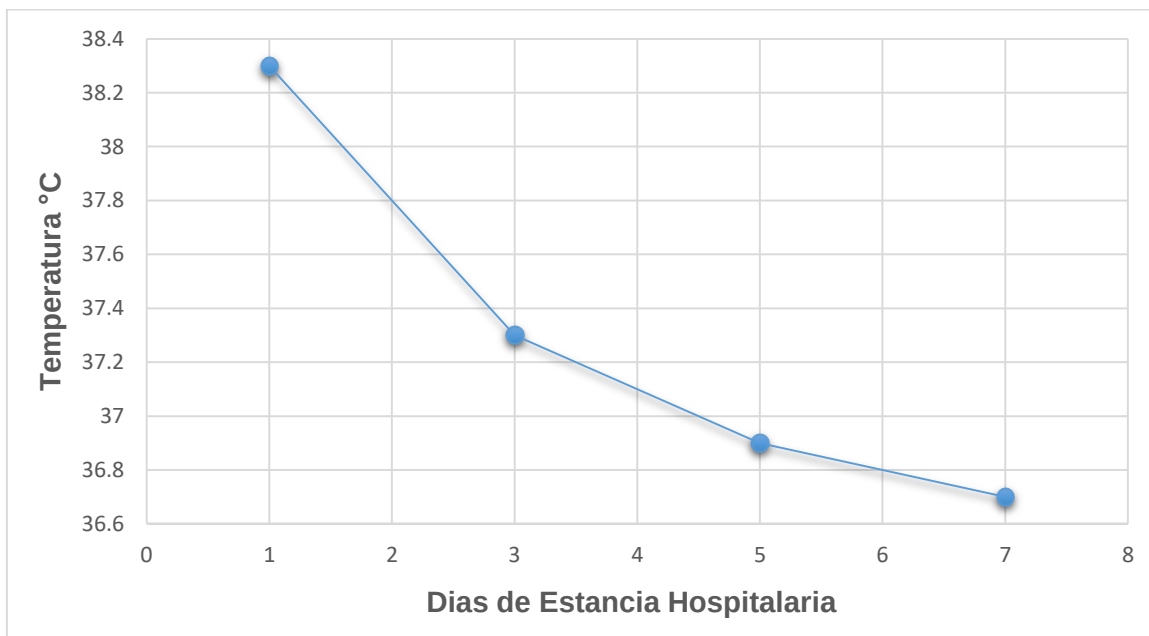
Tabla No.11 Reactantes de fase aguda y diagnóstico de los pacientes hospitalizados

	No. (%)	Media (rango)
Temperatura (° C)		38.31 (36-40)
>38°C	19/27 (70.37)	
CAN (10³/μl)		544.4 (0-2850)
<100	11/27 (40.74)	
101-500	7/27 (25.92)	
Procalcitonina (ng/dL)		3.33 (0-48.2)
Procalcitonina elevada (> 0.5)	14/27 (51.85)	4.61 (0.62 – 15.9)
Tiempo entre el 1er Síntoma y Atención Médica (días)		2.48 (0-16)
Sitio de Infección		
Gastrointestinal	12 (44.44)	
Respiratorio	5 (18.51)	
Sin Foco de Infección	5 (18.51)	
Tejidos Blandos	2 (7.40)	
Vía Urinaria	1 (3.70)	
Faringe	1 (3.70)	
Sistema Nervioso Central	1 (3.70)	
Diagnóstico Infectológico		
Colitis Neutropénica	9 (33.33)	
Colitis + Pancreatitis	1/9 (11.11)	
Colitis + Bacteriemia	2/9 (22.22)	
Fiebre/Neutropenia	6 (22.22)	
Neumonía	3 (11.11)	
COVID-19	2/3 (66.66)	
Celulitis	2 (7.40)	
Diarrea	2 (7.40)	
<i>C. difficile</i>	1/2 (50)	
Rinofaringitis	2 (7.40)	
Infección Urinaria	1 (3.70)	
Pancreatitis	1 (3.70)	
Diagnóstico no Infeccioso	1 (3.70)	
Pacientes con Mucositis	5/27 (18.51)	
Grado I	2/5 (40)	
Grado II	2/5 (40)	
Grado III	1 (20)	
Grado IV	0	

N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis; C: centígrados; CAN: cuantificación absoluta de neutrófilos.

El comportamiento de la temperatura corporal de los pacientes durante su hospitalización se muestra en la Grafica No.1, observando un promedio en el primer día de hospitalización de 38.3°C, presentando un descenso hasta alcanzar la normotermia al quinto día de estancia hospitalaria.

Grafica No.1 Comportamiento de la temperatura corporal durante la hospitalización



Promedio de temperatura cuantificado al día 1, día 3, día 5 y día 7.
N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis; C: centígrados.

Los signos y síntomas presentados por los pacientes fueron náusea y vómito en un 40.74%, dolor abdominal 29.62%, astenia y adinamia 22.22 %, tos seca 22.22%, mucositis 18.51%, hiporexia 18.51%, diarrea 14.81%, taquicardia 11.11%, rinorrea 11.11%, constipación 7.40%, distensión abdominal 7.40%, y ansiedad, dolor perianal, lesión ungüea y epistaxis en un 3.70% respectivamente, como se muestra en la Tabla No.12.

Tabla No.12 Características clínicas del paciente con leucemia e infección

	No. (%)
Nausea – Vomito	11 (40.74)
Dolor Abdominal	8 (29.62)
Tos Seca	6 (22.22)
Astenia – Adinamia	6 (22.22)
Mucositis	5 (18.51)
Hiporexia	5 (18.51)
Diarrea	4 (14.81)
Taquicardia	3 (11.11)
Rinorrea	3 (11.11)
Constipación – Tenesmo Rectal	2 (7.40)
Distensión Abdominal	2 (7.40)
Ansiedad	1 (3.70)
Dolor Perianal	1 (3.70)
Lesión Ungueal	1 (3.70)
Epistaxis	1 (3.70)

N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis

Los estudios iniciales de laboratorio de los pacientes que ingresaron por sospecha de infección, se describen en la Tabla No.13, se reportó alteraciones en la biometría hemática, química sanguínea, reactantes de fase aguda, enzimas hepáticas, enzima pancreáticas y tiempos de coagulación, con los siguientes resultados: una hemoglobina con un promedio de 8.6 g/dL(1.52-11.8), plaquetas de 97,028 $10^3/\mu\text{l}$ (1,000–507,000), CAN 551 $10^3/\mu\text{l}$ (0-2,850), PCT 3.4 ng/mL(0.10-48.25), PCR 29.57 md/dL(0.1-457), creatinina 0.48 mg/dL(0.23-0.90), ALT 82.81 U/L(11-336), AST 43.74 U/L(11-196), LDH 279 U/L(19-758), albumina 3.6 g/dL(2.3-4.8), amilasa 61.8 U/L(22-266), lipasa 135.8 U/L(6-810), TP 15.5 seg(11.5-28), TTP 46.5 seg(30.4-83).

El comportamiento de la cuantificación absoluta de neutrófilos (CAN) y de procalcitonina (PCT), se presentan en la Grafica No.2 y Grafica No.3; se observa que durante los primeros cinco días no hay un incremento de los neutrófilos de forma significativa, pero el promedio de los neutrófilos después de 10 días de hospitalización o al egreso fue mayor de 888.3 $10^3/\mu\text{l}$. El promedio de la procalcitonina en el primer día de hospitalización fue de 3.33 ng/dL, observándose

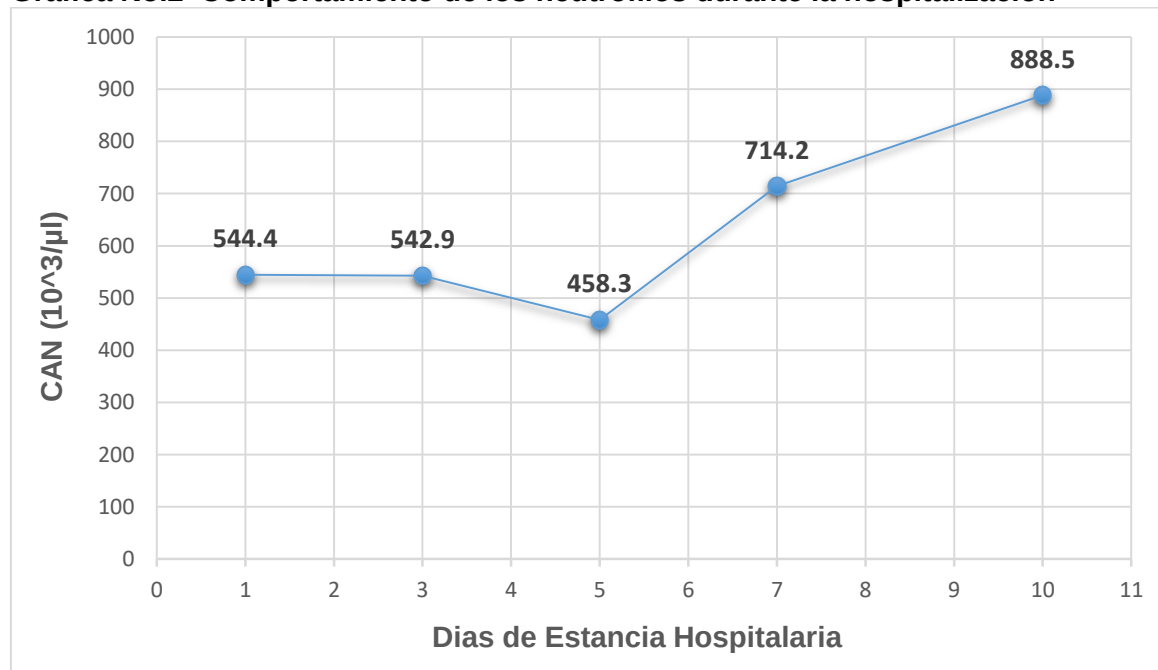
que al día siete de estancia hospitalaria, el 100% de los pacientes presentaban valores de procalcitonina negativa (<0.5 ng/dL).

Tabla No.13 Características laboratoriales del paciente con leucemia e infección

	Media (rango)
Hemoglobina (g/dL)	8.6 (1.52-11.8)
Plaquetas ($10^3/\mu\text{l}$)	97,076 (1,000-507,000)
CAN ($10^3/\mu\text{l}$)	551 (0-2850)
PCT (ng/mL)	3.4 (0.10-48.25)
PCR(mg/dL)	29.57 (0.1-457)
Creatinina (mg/dL)	0.48 (0.23-0.90)
ALT (U/L)	82.81 (11-336)
AST (U/L)	43.74 (11-196)
LDH (U/L)	279 (19-758)
Albumina (g/dL)	3.6 (2.3-4.8)
Amilasa (U/L)	61.8 (22-266)
Lipasa (U/L)	135.8 (6-810)
TP (seg)	15.5 (11.5-28)
TTP (seg)	46.5 (30.4-83)

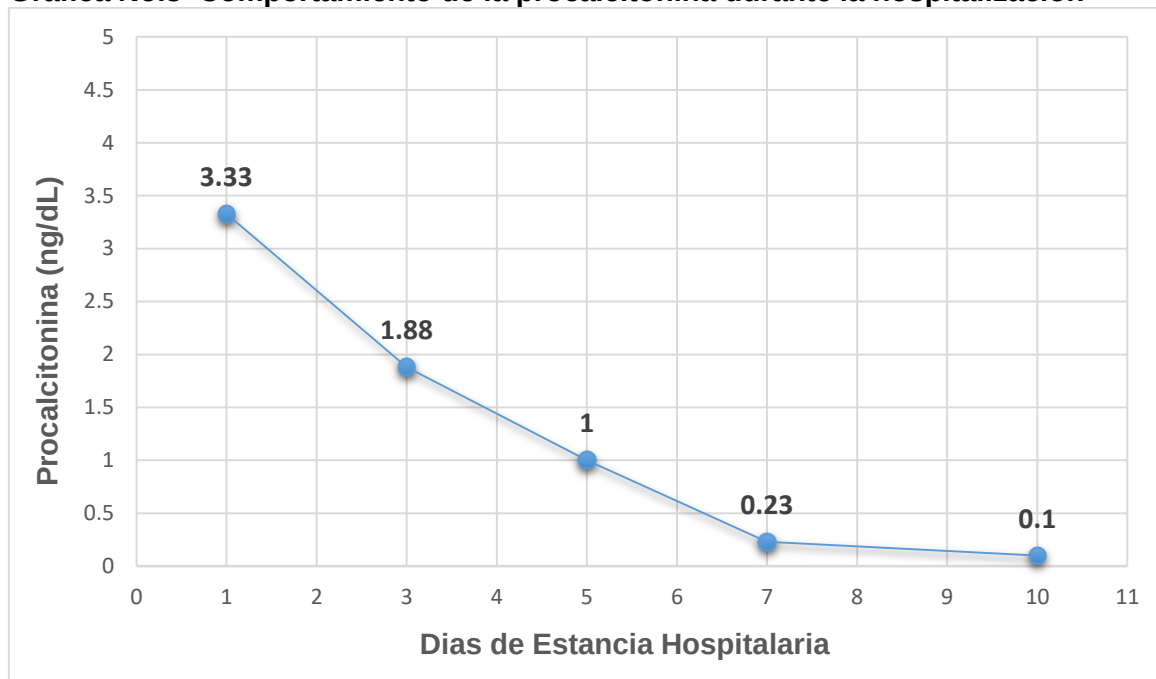
N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis; CAN: cuantificación absoluta de neutrófilos; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina, TTP: tiempo parcial de tromboplastina.

Grafica No.2 Comportamiento de los neutrófilos durante la hospitalización



Promedio de la cuantificación absoluta de neutrófilos (CAN) en el día 1, día 3, día 5, día 7 y día 10 o egreso.
N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis.

Grafica No.3 Comportamiento de la procalcitonina durante la hospitalización



Promedio de la procalcitonina (PCT) en el día 1, día 3, día 5, día 7 y día 10 o egreso.
N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis.

Los estudios de imagenología realizados fueron radiografía de tórax a 10 pacientes, ultrasonido abdominal a 7 pacientes, tomografía de abdomen a 6 pacientes, tomografía de tórax a dos pacientes y a una paciente resonancia magnética de cráneo. Se reportó el 53.84% de los estudios con alguna patología o alteración, como se muestra en la Tabla No.14.

Tabla No.14 Estudios de imagen realizados a los pacientes con leucemia e infección

	No. (%)
Radiografía de Tórax	10 (37.03)
Ultrasonido Abdominal	7 (25.92)
Tomografía Abdominal	6 (22.22)
Tomografía de Tórax	2 (7.40)
Resonancia Magnética Cráneo	1 (3.70)
Resultados Estudios Patológicos	14/26 (53.84)

N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis.

En la Tabla No.15 se describe la distribución de los aislamientos de la vigilancia microbiológica de los 27 pacientes que ingresaron por sospecha de infección o sepsis; de las muestras obtenidas por hisopado de la zona perianal, 6 pacientes están colonizados por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y 21 pacientes colonizados por bacterias sensibles a cefalosporinas (S-Ceph). La mayoría de los aislamientos encontrados del hisopado del exudado nasal fueron de *Staphylococcus coagulasa* negativa con un 88.88%, solo dos pacientes con aislamiento de *Staphylococcus aureus* sensibles a meticilina y un aislamiento de *Acinetobacter baumannii*.

Tabla No.15 Distribución de microorganismos aislados de muestras de exudado nasal y zona perianal de pacientes hospitalizados

	No. (%)
Hisopado Perinatal	
Bacterias BLEE	6 (22.22)
Bacterias S-Ceph	21 (77.77)
Hisopado Nasal	
SCN	24 (88.88)
SASM	2 (7.40)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (3.70)

N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; S-Ceph: sensible a cefalosporinas; SCN: *Staphylococcus coagulasa negativo*; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

En la Tabla No.16 se muestra la distribución de los aislamientos microbiológicos encontrados en los estudios de diagnóstico realizados a los pacientes al ingreso de la hospitalización. De un total de 27 ingresos, a 26 se les realizó hemocultivo, de los cuales, solo el 11.53% se reportó positivos, en dos pacientes se aisló *Pseudomonas aeruginosa* sensibles a cefalosporinas y un aislamiento con *Staphylococcus coagulasa negativo*. Se utilizaron técnicas moleculares para el diagnóstico de otros microorganismos como SAR-CoV-2 identificado en dos pacientes, así como un paciente con aislamiento de Virus Herpes Simple (VHS) y un paciente con citomegalovirus (CMV). En una muestra de heces se identificó la toxina A/B para *Clostridioides difficile*.

Tabla No.16 Microorganismos aislados de muestras clínicas de los pacientes con leucemia e infección

	No. (%)
Hemocultivos obtenidos al ingreso	26/27 (96.29)
Positivos	3 (11.53)
Negativos	23 (88.43)
Microorganismos aislados por hemocultivos	
<i>P. aeruginosa</i>	2 (7.69)
SCN	1 (3.84)
Microorganismos aislados por técnicas moleculares	
SARS-CoV-2	2 (7.40)
VHS	1 (3.70)
CMV	1 (3.70)
Microorganismo aislado por otras técnicas	
<i>Clostridioides difficile</i>	1 (3.70)

N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis; SCN: *Staphylococcus coagulasa negativo*; VHS: virus herpes simple; CMV: citomegalovirus.

El tratamiento antibiótico implementado durante la primera hora de atención de los pacientes con sospecha de infección se describe en la Tabla No.17, al 62.96% de los pacientes se les administró cefepime, al 48.18% amikacina, al 22.22% meropenem, al 11.11% vancomicina y a un 29.29% otro tipo de antibiótico, entre ellos claritromicina, piperacilina/tazobactam, metronidazol y linezolid.

Apego al algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI)

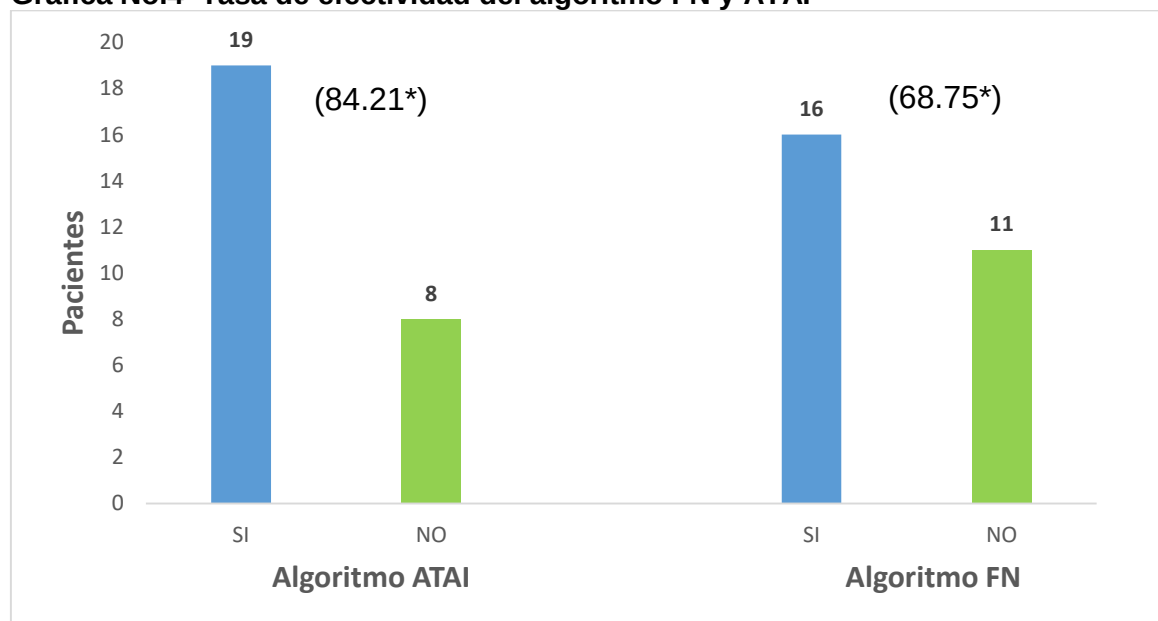
En el 70.37% de los casos se apegó al algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI), con un 84.21% de tasa de efectividad; un 29.62% no se apegó al algoritmo ATAI, pero aun así presento una tasa de efectividad de 12.50%; para el algoritmo de fiebre/neutropenia existió un apego del 59.25%, con una tasa de efectividad del 68.75%; y un 40.74% no se apegó al algoritmo F/N, con una efectividad del 54.54% (Grafica No.4).

Tabla No.17 Tratamiento antibiótico implementado y apego al algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI)

	No. (%)
Tratamiento Antibiótico	
Cefepime	17 (62.96)
Amikacina	13 (48.14)
Meropenem	6 (22.22)
Vancomicina	3 (11.11)
Otros	8 (29.62)
Apego al Algoritmo ATAI	
SI	19 (70.37) / (84.21*)
NO	8 (29.62) / (12.50*)
Apego al Algoritmo F/N	
SI	16 (59.25) / (68.75*)
NO	11 (40.74) (54.54*)

N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis; (*) expresa la tasa de efectividad del apego al algoritmo; ATAI: algoritmo de tratamiento antibiótico individual; F/N: fiebre y neutropenia.

Grafica No.4 Tasa de efectividad del algoritmo FN y ATAI



N=27 totales de episodios de sospecha de infección o sepsis; (*) expresa la tasa de efectividad del apego al algoritmo; ATAI: algoritmo de tratamiento antibiótico individual; F/N: fiebre y neutropenia.

En la Tabla No.18 se describen las características y evolución de los pacientes colonizados por bacterias BLEE que ingresaron con sospecha de infección o sepsis;

de un total de 6 pacientes, 3 de ellos se encontramos en fase de mantenimiento de quimioterapia, dos pacientes en recaída y uno en inducción, las edades oscilaron entre los 3 a 9 años de edad, todos presentaron una temperatura mayor a 37.7 ° C a su ingreso, 5 presentaron neutropenia severa, 2 pacientes con elevación de la procalcitonina, de los 6 pacientes que ingresaron colonizados con bacterias BLEE, solo en 3 se apegaron al algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI); la estancia hospitalaria de estos pacientes oscilo de 3 a 39 días. El 100% de los pacientes se egresaron vivos.

Después de la aplicación del algoritmo de tratamiento antibiótico individual y la resolución del proceso infeccioso de los pacientes hospitalizados; se continuo con seguimiento ambulatorio durante 6 meses, a los 27 pacientes se les realizo cultivos de vigilancia microbiológica en búsqueda de bacterias resistentes por medio de hisopado de exudado nasal e hisopado de la zona perianal, encontrando que 5 (18.51%) pacientes, previamente no colonizados con bacterias resistentes, se convirtieron en portadores colonizantes de bacterias resistentes; los 5 aislamientos fueron de *Escherichia coli* productoras de BLEE. El resto de las bacterias aisladas en el seguimiento fueron *Escherichia coli* sensibles a cefalosporinas (S-Ceph) en número de 15 aislamientos, con la siguiente distribución: 5 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* en número de 2, y un aislamiento de *Acinetobacter baumannii*, *Raoultella planticola*, *Morganella morganii* y *Enterobacter cloacae* respectivamente.

Tabla No.18 Evolución hospitalaria de los casos de pacientes colonizados por bacterias productoras de BLEE

Fase TX	Edad (años)	T (°C) CAN (10 ³ /μl) PCT (ng/mL)	HP	IDX	TX	Apego ATAI	EIH (días)
Inducción	4	38 480 0,2	SCN	Colitis neutropénica	MERO+AMK	SI	39
Mantenimiento	3	37.9 50 1.26	Neg	Colitis neutropénica	MERO+AMK	SI	10
Mantenimiento	5	36 1500 0.2	Neg	IVU	MERO	SI	6
Recaída	9	38 180 0.1	Neg	F/N	CEFEP	NO	3
Mantenimiento	3	39 1150 1.76	Neg	Neumonía COVID-19 Mucositis	CEFTRX	NO	24
Recaída	9	37.8 0 0.8	Neg	F/N Diarrea	CEFEP+AMK	NO	10

N=6 pacientes; BLEE: betalactamasas de espectro extendido; T: temperatura ° centígrados; CAN: cuantificación absoluta de neutrófilos; PCT: procalcitonina; HP: hemocultivo periférico; IDX: diagnóstico; Tx: tratamiento; ATAI: algoritmo de tratamiento antibiótico individual; EIH: estancia hospitalaria; SCN: Staphylococcus coagulasa negativo; MERO: Meropenem; AMK: amikacina; CEFEP: cefepime; CEFTRX: ceftriaxona; Neg: negativo; IVU: infección de vías urinarias; F/N: fiebre y neutropenia.

Caracterización molecular de las bacterias multirresistentes

Se realizó caracterización molecular de betalactamasas en aislamientos obtenidos por hisopado de la zona perianal de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* recuperados de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda recibiendo tratamiento de quimioterapia.

De 66 aislamientos obtenidos por hisopado perianal, 12 fueron confirmados como bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por método automatizado de identificación y sensibilidad VITEK 2 Compact®, actualizada conforme a las guías de CLSI.

A las 12 cepas productoras de BLEE, se les determinó la presencia de genes *bla* a partir del ADN total mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se

emplearon cebadores específicos para los genes *bla* SHV, *bla* CTX-M y *bla* TEM, se analizaron mediante electroforesis utilizando gel de agarosa al 1%, teñidos con bromuro de etidio y se identificaron por un transiluminador de luz ultravioleta.

Tabla No.19 Frecuencia general de genes *bla* en Enterobacterias productoras de BLEE caracterizadas por PCR

	No. (%)
Gen <i>bla</i>	
<i>bla</i> SHV	4/12 (33.33)
<i>bla</i> CTX-M	7/12 (58.33)
<i>bla</i> TEM	6/12 (50)

N=12 cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); PCR: reacción en cadena de la polimerasa; *bla*: betalactamasas

La frecuencia general de detección de genes *bla* en enterobacterias productoras BLEE fue, gen *bla* SHV en un 33.33%, del gen *bla* CTX-M del 58.33% y del gen *bla* TEM 50%, como se describe en la Tabla No.19.

Las especies de enterobacterias productora de BLEE más frecuente fueron *Escherichia coli* con 11(91.66%) aislamientos y *Klebsiella pneumoniae* un aislamiento que representa el 8.3%. En la Tabla No.20 se muestra la distribución de los genes *bla* encontrados en las distintas enterobacterias aisladas, en la *Escherichia coli* se detectaron las tres variantes de genes trabajados en este estudio, con la siguiente distribución, gen *bla* SHV en el 27.27%, gen *bla* CTX-M en el 63.63% y gen *bla* TEM en el 45.45%. Para el único aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* se detectó las variantes de genes *bla* SHV y TEM.

Tabla No.20 Distribución de genes *bla* encontrados en distintas enterobacterias

	No. (%)	No. (%)
Variantes <i>bla</i> detectadas	<i>E. coli</i> (N=11)	<i>K. pneumoniae</i> (N=1)
<i>bla</i> SHV	3 (27.27)	1 (100)
<i>bla</i> CTX-M	7 (63.63)	--
<i>bla</i> TEM	5 (45.45)	1 (100)

N=12 cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); *bla*: betalactamasas.

De las cepas portadoras de BLEE en este estudio, en 2(16.66%) aislamientos no se detectaron genes *bla*, en 4(33.33) cepas se detectó un gen *bla*, en 5(41.66%) cepas se detectó más de dos genes *bla* y en una cepa se detectó tres genes *bla*. La combinación de variantes de genes *bla* detectadas se describe en la Tabla No.21, observando que la combinación más frecuente en la *Escherichia coli* es *bla* CTX-M/TEM en número de 4 cepas, de ahí *bla* SHV/CTX-M en número de 2 y solo una cepa con la combinación SHV/TEM. La única combinación de genes *bla* detectadas para la *Klebsiella pneumoniae* fue *bla* SHV/TEM.

Tabla No.21 Combinación de genes *bla* detectados en distintas Enterobacterias

	No. (%)	No. (%)
Combinación de <i>bla</i> detectadas	<i>E. coli</i> (N=11)	<i>K. pneumoniae</i> (N=1)
<i>bla</i> SHV / CTX-M	2 (18.18)	0
<i>bla</i> SHV / TEM	1 (9.09)	1 (100)
<i>bla</i> CTX-M / TEM	4 (36.36)	0

N=12 cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); *bla*: betalactamasas.

DISCUSIÓN

El pronóstico del cáncer en pediatría ha mejorado con el empleo de terapia más agresiva, sin embargo, las infecciones continúan siendo causa principal de muerte en los niños con cáncer bajo tratamiento en los países de bajo y mediano ingreso económico (Rivera R, 2016) (Evangelista MS, 2016). Los pacientes con cáncer tienen un alto riesgo de infecciones causadas por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), debido a la malignidad de base, comorbilidades previas, hospitalizaciones repetidas y uso de antibiótico de amplio espectro (Rosa L, 2014). Y uno de los factores de riesgo para desarrollar infecciones por bacterias multirresistentes que se repite en las publicaciones, es la colonización previa del tracto gastrointestinal con bacterias productoras de BLEE (Szymankiewicz M, 2021)

Este estudio demuestra que un protocolo de detección que incluya hisopado de exudado nasal y de la zona perianal en búsqueda de bacterias multirresistentes, es útil durante la atención del paciente pediátrico con afección oncohematológica que presente fiebre, neutropenia y datos de sepsis posterior a la administración del tratamiento de quimioterapia. Con el propósito de disminuir el uso innecesario de antibiótico de amplio espectro y evitar la demora del tratamiento antibiótico ideal al paciente portador de bacterias multirresistentes. Este tamizaje sistemático se ha realizado en otro centro de atención oncológico, con tamizaje específico para hongos, se reportó resultados exitosos con disminución en la mortalidad (Cohn S, 2015). También el protocolo estandarizado de intervención de reducción del tiempo de administración de antibióticos en los pacientes pediátricos con neutropenia es efectivo, disminuyendo los estados de choque séptico y muerte (Cohen C, 2016). Actualmente no solo se debe iniciar tratamiento empírico al paciente oncológico en base a la epidemiología microbiológica local u hospitalaria, sino que debemos de conocer el estado de portador o colonización individual de bacterias multirresistentes y personalizar el tratamiento, esto con el fin de mejorar la atención clínica y el uso de antibióticos efectivo en el paciente con cáncer (Cattanea C, 2018) (Szymankiewicz M, 2021).

Se demuestra con este estudio, la importancia de realizar protocolo de búsqueda de bacterias multirresistentes colonizadoras del área nasal y de la zona perianal, como predictivo de bacteriemias en el paciente pediátrico con leucemia. Encontramos que solo el 12% los niños con leucemia están colonizados por *Staphylococcus aureus* en el área nasal y todas las cepas aisladas fueron sensibles a meticilina; la colonización perianal por enterobacterias más frecuente fue por *Escherichia coli* y de ellas solo un grupo pequeño de pacientes presento colonización por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

En base a los resultados obtenidos de la vigilancia microbiológica se elaboraron los algoritmos de tratamiento antibiótico individual (ATAI), se elaboró cinco variantes del algoritmo ATAI, se implementó solo dos tipos de algoritmos, el algoritmo de bacterias sensibles a las cefalosporinas (S-Ceph) y el algoritmo de bacterias productoras de BLEE en base a los aislamientos bacterianos de los pacientes pediátricos con leucemia. No se encontró en la literatura latinoamericana algoritmos diseñados en base al estado de portador de bacterias multirresistentes, todos los algoritmos reportados en la literatura científica son en base a tratamiento empírico según la epidemiológica local comunitaria y hospitalaria, establecidas por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América 2010 (IDSA 2010), Guía Internacional Pediátrica de fiebre y neutropenia de la Sociedad Americana de Oncología Clínica 2017 (ASCO 2017) y el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2011 (SLIPE 2011).

Los resultados del estudio permiten conocer la epidemiología y las características demográficas y clínicas de los pacientes pediátricos con leucemia atendidos en el hospital. Se encontró que los pacientes pediátricos en seguimiento en el servicio de oncología pediátrica del Hospital General de Tijuana, la mayoría contaba con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B, predominó el grupo de menores de 10 años de edad y la mayoría se encontraba en fase de mantenimiento del tratamiento de quimioterapia. El tiempo de diagnóstico con leucemia en promedio era de 2 años. Grupos similares se han reportado en revisiones en México y otros países (Lona JC, 2013) (Christensen M, 2005).

Un hallazgo relevante que se encontró en los casos estudiados fue que un 48% de los pacientes se encontraban con algún grado de desnutrición, lo cual se asocia a infecciones severas, aumento de la morbilidad relacionada al tratamiento de quimioterapia y disminución de la sobrevivencia en los niños con cáncer (Pribnow A, 2017) (Jackmann N, 2020)

Del total de 48 pacientes en tratamiento con leucemia linfoblástica aguda, solo 21 (43.73%) de los pacientes ingresaron al hospital por sospecha de infección, presentando un total de 27 episodios. Solo el 19% estaba colonizado por bacterias productoras de BLEE y solo dos pacientes fueron portadores de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina. Aun no es clara la relación colonización - infección por SAMS, en comparación a las cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) que presentan mayor riesgo de infección invasiva (Rodriguez E, 2015). Al igual que en el estudio realizado en la ciudad de México, en el Instituto Nacional de Cancerología (Golzarri MF, 2019), encuentran que en la población estudiada solo un 17.5% era portador fecal de bacterias productoras de BLEE, predisponiendo el riesgo de infección de la herida quirúrgica y bacteriemia en los pacientes con cáncer.

Los factores de riesgos descritos para desarrollar infecciones por bacteria gramnegativas multirresistentes son, el antecedente de tratamiento antibiótico (últimos 30 días), hospitalización en terapia intensiva 15 días previos, foco de mucositis severo, neutropenia, antecedentes de siete o más días de hospitalización, colonización o aislamiento previo de bacterias multirresistentes. (Cattanea C, 2018) Las características demográficas de los pacientes que ingresaron al hospital por sospecha de infección del estudio, presento una distribución muy similar entre hombres y mujeres (51.85% y 48.14% respectivamente), predomino el grupo de edad entre los 6 a 10 años, fue más frecuente el subtipo de leucemia linfoblástica aguda de células B y la mayoría se encontraba en fase de mantenimiento del tratamiento con quimioterapia. El tiempo entre la última dosis de quimioterapia y el inicio de infección fue de un promedio de 3.48 días. El tiempo promedio de hospitalización fue de 12.59 días y el 100% de los pacientes egresaron del hospital vivos. A diferencia de nuestros hallazgos, la revisión de Caniza M *et al.* 2015, donde

se reporta que las fases de tratamiento quimioterapéutico de mayor riesgo de infección son durante la inducción y consolidación, debido a la presencia de neutropenia severa; y las infecciones son relacionadas a la atención de la salud originadas por una estancia hospitalaria prolongada, originando infecciones por microorganismos relacionadas a la microbiota del paciente y el ambiente hospitalario. Todas las revisiones sobre complicaciones infectológicas en el paciente con cáncer reportan el riesgo de fiebre y neutropenia posterior a recibir quimioterapia, sin diferenciar alguna fase en específico. Avilés *et al.* 2014, reporta en su estudio que el tiempo promedio de hospitalización de los pacientes con bacteriemia es de 19 días, contrastado con los 10 días de hospitalización en pacientes con fiebre y neutropenia sin identificación de microorganismos.

La mortalidad en los pacientes con leucemia durante la fase de tratamiento de inducción de quimioterapia se ha reportado hasta de un 1.2% en pacientes (Seif A, 2014), no encontrando datos de mortalidad relevantes durante la otras fases de tratamiento de quimioterapia (O'Connor D, 2014). En este estudio no se pudo demostrar una disminución en la morbilidad relacionada a sepsis, se requiere de posteriores líneas de investigación, como un estudio epidemiológico y una muestra mayor de pacientes.

En particular se encontró que nuestros pacientes el signo más frecuente de sospecha de infección fue fiebre mayor de 38°C en un 70.37% de los casos, después tenemos a la neutropenia menor de 500 células/mm³ con un 66% y en tercer lugar la elevación de procalcitonina en un 51.85%. Con estos tres datos la mayoría de nuestros pacientes acudieron al hospital y requirieron hospitalización e inicio de tratamiento antibiótico empírico. Estos datos muy similares a lo reportado actualmente en las guías clínicas de fiebre y neutropenia (IDSA 2010, SLIPE 2011, ASCO 2017). Jimeno *et al.* 2004, plantea considerar la toma de procalcitonina protocolizada como marcador pronóstico y de riesgo de infecciones graves en los pacientes con fiebre y neutropenia.

Es importante mencionar que el tiempo promedio de atención entre el primer síntoma y la atención médica en el hospital fue de 2.48 días, lo cual es un tiempo bastante prolongado para recibir la atención, ya que en nuestro hospital tenemos

protocolizado la atención del paciente con fiebre y neutropenia; el cual consiste en educación al familiar sobre signos de alarma de infección, asistencia médica inmediata en el hospital y la implementación de la Hora Dorada (Gonzalez M, 2021). Esta tardanza en la atención del paciente con fiebre y neutropenia puede ser debido a que el estudio se realizó en medio de la situación actual de pandemia de COVID-19 y los familiares dudaban en acudir al hospital por temor de infectarse.

Como regla general, la aparición de fiebre en un paciente oncológico requiere evaluación urgente con el fin de realizar un diagnóstico adecuado e iniciar tratamiento. El descenso de la temperatura hasta alcanzar la normotermia fue al quinto día de estancia hospitalaria. En contraste con el comportamiento de la cuantificación absoluta de neutrófilos, que durante los primeros cinco días no existió algún incremento de forma significativa, hasta después del séptimo día de hospitalización. Al igual que la procalcitonina su disminución fue significativa después del día siete de estancia hospitalaria. Datos ya descritos, que nos ayudan a decidir el momento ideal de suspender el tratamiento antibiótico. (Shuetz P, 2019) En nuestra población estudiada el sitio de infección más frecuente fue gastrointestinal, con los diagnósticos de colitis neutropénica, pancreatitis y diarrea. Las lesiones del tracto gastrointestinal son debidas al daño de la mucosa secundario a la quimioterapia, la presencia de mucositis condiciona úlceras de la mucosa, así como colitis o tiflitis, lo cuales pueden complicarse con abdomen agudo y perforación intestinal. La diarrea también es frecuente en poblaciones vulnerables socialmente, ya que la alimentación y las condiciones de higiene no son adecuadas (Caniza M, 2015). También es frecuente la diarrea causada por *Clostridioides difficile* secundario al uso de antibiótico de amplio espectro por periodos de tiempo prolongado (Ford C, 2018).

De los estudios de laboratorio de ingreso, el 100% de los pacientes presentaban anemia y el 70% trombocitopenia, esto debido a efectos secundarios de la quimioterapia. El 53% de los estudios de imagen realizados presentaban alguna patología o alteración, esto es importante, ya que son parte del complemento de diagnóstico en los niños con neutropenia febril, y debemos de protocolizar su solicitud.

Se identificó el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles a cefalosporinas en hemocultivo de dos pacientes, con técnicas moleculares se identificó en dos pacientes virus SARS-CoV-2, un aislamiento de virus herpes simple y un aislamiento de citomegalovirus. En una muestra de heces se identificó toxina para *Clostridioides difficile*. Los aislamientos reportados son lo esperado ya que la mayoría de nuestros pacientes se encontraban en la fase de mantenimiento y en esta fase predominan las infecciones de origen comunitario o de etiología viral (Caniza M, 2015). Sin embargo, en contraste de lo publicado en las guías o investigaciones donde prevalece las infecciones por bacterias grampositivas, en nuestro estudio, así como en otros realizados en latinoamérica (SLIPE 2011) (Lona JC, 2013) (Torres D, 2015) y en Asia (LeeJ, 2016) la prevalencia de las bacterias gramnegativas es más alta, en particular de *Pseudomonas*, al igual que en nuestro trabajo; motivo por el cual es importante que dentro del tratamiento empírico antibiótico de ingreso de los pacientes con fiebre y neutropenia se considere una cobertura antibiótica antipseudomónica.

En este estudio no se correlacionó el agente aislado en el hemocultivo con el aislado en la vigilancia de bacterias multirresistentes obtenidas del exudado nasal o zona perianal, se requerirá realizar un estudio de mayor duración y mayor población de pacientes pediátricos con cáncer.

En este estudio, se encontró en los cultivos de vigilancia microbiológico de los pacientes hospitalizados por hisopado de exudado nasal y zona perianal, a 6 pacientes portadores de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), dos pacientes con *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SASM) y un portador de *Acinetobacter baumannii*.

En estudios de vigilancia microbiológica de poblaciones de pacientes con cáncer y hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos, se reporta la presencia de pacientes colonizados y portadores de *Staphylococcus aureus* (Gagnaire J, 2019), *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (Ulrich N, 2017), bacterias productoras de BLEE (Golzarri MF, 2019), bacterias productoras de carbapenemasas (CRE) y *Acinetobacter spp* multirresistentes (Cattanea C, 2018)

aumentado el riesgo de bacteriemia, no obstante, los estudios no son concluyentes sobre este aspecto.

El tratamiento antibiótico implementado durante la primera hora de atención médica de los pacientes con sospecha de infección fue cefalosporina antipseudomónico en un 63%, amikacina en un 48% y un 22% fue meropenem. Similar a lo recomendado por la guía de fiebre y neutropenia (IDSA 2010, SLIPE 2011, ASCO 2017, NCCN 2018).

Con la implementación del nuevo algoritmo de tratamiento antibiótico individual (ATAI) obtuvimos un apego del 70.37% y una tasa de efectividad del 84.21%. En los casos donde no existió apego, la tasa de efectividad con el antibiótico implementado fue del 12.50%. La tasa de efectividad de los casos que siguieron el algoritmo tradicional de fiebre y neutropenia (F/N) fue tan solo del 68%, menor al reportado con el algoritmo ATAI. Es interesante, que los casos que no se apegaron al algoritmo de F/N presento una tasa de efectividad del 54.54%, esto puede explicarse ya que el médico de atención primaria en el servicio de oncología pediátrica, valoro de forma individual a estos pacientes, sin seguir algún algoritmo escrito, simplemente basándose en las manifestaciones clínicas del paciente y un minucioso escrutinio en búsqueda de una patología específica.

Recordaremos que los algoritmos son creados como una intervención estandarizada, protocolizada, de uso rápido y dirigido a personal que no cuenta con mucho conocimiento de patología infectológica del paciente con cáncer, como lo puede ser un médico residente, médico interno, personal de enfermería o personal de urgencias que no ha tratado pacientes de oncología pediátrica con sospecha de infección.

Es importante reconocer que el personal de atención medica primaria o de urgencias en el Servicio de Oncohematología Pediátrica del Hospital General de Tijuana son pediatras con alta especialidad en el tratamiento del niño con cáncer, oncólogos e infectólogo.

Se ha enfatizado, en revisiones sobre urgencias en pacientes oncológicos pediátricos, la importancia de que el personal de salud de un servicio de emergencia deba de identificar y tratar en forma temprana situaciones clínicas que pongan en

riesgo la vida del paciente (Evangelista MS, 2016). El conocimiento de la epidemiología de las infecciones en los pacientes neutropénicos o con sospecha de infección, en cada hospital y sus cambios a través del tiempo, permiten elegir el tratamiento antibiótico empírico más adecuado; iniciado de forma precoz resulta una de las medidas más importantes para disminuir la morbimortalidad. Es por ello que una evaluación inicial y secuencial debe de ser minuciosa, rápida y adecuado.

No existió diferencia entre los días de hospitalización entre los que siguieron el algoritmo ATAI y del algoritmo F/N.

No se encontraron estudios en la literatura científica de implementación de tratamiento antibiótico específico basado en los resultados de la vigilancia microbiológica individual o colonización en pacientes pediátricos con cáncer, actualmente los algoritmo de las guías de práctica clínica de fiebre y neutropenia de pacientes con cáncer se basan en la epidemiología microbiológica hospitalaria y en la microbiología comunitaria según el riesgo por la fase de tratamiento quimioterapéutico que esté recibiendo el paciente (IDSA 2010, SLIPE 2011, ASCO 2017, NCCN 2018).

De los pacientes colonizados por bacterias productoras de BLEE, que ingresaron al hospital por sospecha de infección, solo en tres casos existió apego al algoritmo ATAI. Dos de ellos presentaron infección de localización abdominal, con diagnóstico de colitis neutropénica y uno con infección de vías urinarias, en los tres se implementó un tratamiento antibiótico con carbapenémico, su evolución fue favorable y egresaron vivos. Los días de estancia hospitalaria (EIH) oscilaron entre 6 a 39 días. El caso con EIH de 39 días, se encontraba en fase de tratamiento de quimioterapia en inducción, cursando con neutropenia prolongada, esperado para esta fase, motivo por el cual su estancia hospitalaria se prolongó.

El motivo por el cual no existió apego al algoritmo ATAI, en pacientes colonizados por bacterias productoras de BLEE, fue que el médico que valoró al paciente a su ingreso realizó el diagnóstico de neumonía por COVID-19, diarrea y fiebre neutropénica sin foco de infección, respectivamente, la evolución de estos casos fue favorable y por las condiciones propias de la infección su estancia hospitalaria osciló entre los 3 a 24 días, mucho menor al de los pacientes donde si existió apego,

algo interesante de mencionar es que, dos de los pacientes se encontraban en recaída.

A todos los 27 casos que ingresaron al estudio con sospecha de infección, se les dio seguimiento durante 6 meses después de su ingreso, se realizaron estudios de vigilancia microbiológica en búsqueda de bacterias resistentes por medio de exudado nasal e hisopado de la zona perianal, encontrado que 5(18.51%) pacientes previamente no colonizados por bacterias resistente, se convirtieron en portadores colonizantes de la bacteria *Escherichia coli* productora de BLEE. En un estudio realizado por Cattanea *et al.* 2018, encontró que la colonización rectal por bacterias multirresistentes ocurre en el 6.5% de los pacientes hematológicos hospitalizados y predice una probabilidad del 16% de bacteriemia por bacterias multirresistentes, particularmente durante la neutropenia, con una mayor probabilidad de resultados desfavorables en aquellos con bacteriemia por bacterias productoras de carbapenemasas, y sugiere que el tratamiento antibiótico empírico personalizado debe decidirse en base al estado de portador.

El uso empírico de antibiótico o antifúngico, así como la mejoría de las técnicas diagnósticas han reducido un 7% las tasas de mortalidad por fiebre y neutropenia en los pacientes pediátricos con cáncer en todo el mundo; sin embargo, la aparición de patógenos multirresistentes a fármacos sigue representando un desafío para los pacientes oncológicos, particularmente aumentando la tasa de mortalidad (Lee JH, 2016) (Evangelista MS, 2016).

Después de la aplicación y medición del algoritmo ATAI, se recuperaron 12 aislamientos con bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) obtenidos por hisopado de la zona perianal, de los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Las muestras corresponden a aquellas que se realizaron en la primera etapa del estudio de muestreo general de pacientes y a la segunda etapa de aplicación, medición y seguimiento.

Se realizó caracterización molecular de betalactamasas en aislamientos de *Escherichia coli* en número de 11 y un aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* obtenidos de hisopado de la zona perianal, se determinó la presencia de genes *bla* a partir de ADN total mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR),

empleando cebadores específicos para los genes *bla* SHV, *bla* CTX-M y *bla* TEM. En particular se encontró que el gen más frecuente fue *bla* CTX-M con 58.33% (n=7) de los casos, después el gen *bla* TEM con 50% (n=6) y el gen *bla* SHV 33.33% (n=4). Similares estudios reportan una alta frecuencia del gen *bla* CTX-M (Guillen R, 2016) (Galvan F, 2016) en muestras clínicas, el cual se considera como un patógeno emergente a nivel mundial. En un estudio del Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México, reporta también la alta prevalencia del gen *bla* CTX-M y lo correlacionan con el uso previo de cefalosporina y hospitalización, aumentando el riesgo de bacteriemia por bacterias productoras de BLEE y muerte (Cornejo P, 2012). Se ha caracterizado a enterobacterias productoras de BLEE que colonizan el tracto gastrointestinal en pacientes oncológicos hospitalizados, encontrando el gen *bla* CTX-M como el más frecuente (n=78;37.3%), este conocimiento es de gran importancia, ya que la resistencia de las cefalosporinas de 3ra generación están principalmente relacionado con la actividad del gen *bla* CTX-M, el cual puede hidrolizar cefotaxima y ceftriaxona, y muestra una actividad menor en contra de la ceftazidima (Szymankiewicz M, 2021). Sin embargo, se han descrito variantes de CTX-M que hidrolizan eficazmente la ceftazidima (Rossolini G, 2008) y cefepime (Chong Y, 2010). Esto es directamente un problema en nuestra población, ya que el tratamiento antibiótico inicial en las guías tradicionales de fiebre y neutropenia (F/N) recomienda de primera elección antibióticos de tipo cefalosporina de 3ra y 4ta generación (antibiótico con cobertura para *Pseudomonas spp*).

La combinación de variantes de genes *bla* observadas más frecuente fue la combinación de *Escherichia coli* con *bla* CTX-M/TEM en número de 4 cepas, en segundo lugar *bla* SHV/CTX-M en número de 2 y solo una cepa con la combinación SHV/TEM. De las cepas productoras de BLEE en este estudio, en dos de los aislamientos no se detectaron genes *bla*. La prevalencia de las combinaciones es similar a las encontradas por el equipo de estudio de Szymankiewicz *et al.* 2021, en pacientes colonizados. Este cambio en la prevalencia de los genes *bla* con predominio CTX-M muestra la evolución de las bacterias originadas por la presión que presentan por el uso de antibióticos. Hay que recordar que las enzimas de

espectro extendido están entre las de mayor relevancia clínica e incluyen tres tipos principales TEM, SHV y CTX –M. Las TEM provienen de las clásicas TEM-1 y TEM-2 contenidas en plásmidos, mientras que las SHV tienen origen cromosómico. Las CTX-M, de historia evolutiva distinta, tienen actividad BLEE intrínseca movilizadora desde su predecesora *Kluyvera*. (Jacoby, 2009)

LIMITACIONES

Durante la elaboración del estudio de investigación se presentaron las siguientes limitaciones:

1. El periodo de tiempo de la recolección de datos fue insuficiente, las dos etapas del estudio se realizaron en un periodo total de un año, el cual fue muy corto, se requiere de un seguimiento mínimo de 3 años, como lo realizan los estudios de oncología, para poder realizar estudios de morbilidad y correlación con los aislamientos encontrados en la vigilancia microbiológica del exudado nasal y zona perianal.
2. El tamaño de la muestra fue insuficiente para realizar estudios comparativos y de correlación, así como analizar la eficacia del algoritmo ATAI, se requerirá un seguimiento amplio.
3. No se obtuvo un número mayor de aislamientos de hemocultivos, para poder realizar la correlación entre bacteriemia y el estado de portador microbiológico.
4. El estudio se realizó durante la pandemia de COVID-19, esta situación de emergencia mundial obligo a cerrar el Hospital General Tijuana para la atención de otras patologías que no fueran problemas respiratorios relacionados a infección por COVID-19. Motivo por el cual los pacientes fueron trasladados a otra unidad de atención, el cual estuvo bajo controles estrictos de ingreso y atención médica.
5. Los resultados del estudio son de una población controlada y específica, tratado por personal de salud especializado y capacitados continuamente sobre temas de prevención de infecciones y urgencias oncológicas, el cual no representa a otros centros oncológicos. Sería interesante comparar algoritmo implementados en el sistema público y privado.
6. No existen estudios previos sobre apego a un algoritmo de tratamiento antibiótico individual, basado en los reportes de la vigilancia microbiológica de muestras de exudado nasal y zona perianal, este punto sigue siendo una fortaleza.

FORTALEZAS

Las fortalezas que se presentan como resultado de este estudio son:

1. Propone un algoritmo de tratamiento antibiótico individual específico para el abordaje del paciente pediátrico con leucemia con sospecha de infección, con datos contundentes, reales y sustentados.
2. Es un punto de partida para investigar tratamiento alternativo, específico y dirigido en contra de bacterias resistentes, como nuevas moléculas que puedan atacar a las bacterias de forma dirigida, como bacteriocinas, bacteriófago, etc.
3. Contribuye a la creación de una base de datos epidemiológicos de la vigilancia de portador de bacterias multirresistentes e identificación de genes *bla*, en el paciente pediátrico con leucemia, el cual contribuiría a bases de datos nacionales para poder obtener recursos o financiamiento para implementar medidas de prevención de infecciones en los pacientes pediátricos con cáncer.
4. Incrementa la calidad de atención y vida de los pacientes pediátricos con leucemia; mejora la respuesta del tratamiento de quimioterapia y limita el riesgo de infecciones, con el objetivo de favorecer una evolución clínica que no interrumpa el tratamiento de quimioterapia.
5. Desarrolla nuevas líneas de investigación sobre el abordaje del paciente con cáncer y sospecha de infección.
6. Contribuye a desarrollar programas de educación y capacitación continua para padres de familia, personal de salud y administrativos que tratan a niños con cáncer.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos sugieren que la implementación de un algoritmo de tratamiento antibiótico individual derivado de una colonización temprana es relevante en las decisiones terapéuticas actuales, siendo efectiva en un 84% de los casos estudiados, se requiere de realizar estudios más extensos para evaluar el pronóstico de estos nuevos algoritmos propuestos.

Se identificaron por medio de biología molecular pacientes colonizados con enterobacterias multirresistentes portadores de más de una combinación de genes de betalactamasas, motivo por el cual se recomienda el uso racional de antibióticos en las unidades de atención del paciente oncológico, esto con el fin de reducir la presión de selección sobre patógenos resistentes. Incluye la vigilancia epidemiológica de la colonización de todos los pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia y realizar seguimiento durante todo su tratamiento, con el objetivo de seleccionar un antibiótico ideal y disminuir los efectos adversos; así como implementar medidas de prevención como precauciones de contacto y descolonización de pacientes.

Sin olvidar enfatizar al personal de atención de la salud y a los familiares la importancia de la capacitación continua de las medidas de prevención básicas de infecciones, como es la higiene de manos, la higiene personal, la preparación de alimentos en condiciones higiénicas, la desparasitación y vacunación oportuna.

RECOMENDACIONES

Realizar estudios en un futuro más extensos de población pediátrica con leucemia, con algoritmos de tratamiento antibiótico específico e individualizado en el abordaje del paciente con fiebre o sospecha de infección basados en el estado de portador de bacterias multirresistentes, algoritmos específicos de tratamiento en pacientes con tumores sólidos o tumores del sistema nervioso central o enfermedades relacionadas.

Comparar bases de datos epidemiológicos de las bacterias multirresistentes, obtenidos de muestras de vigilancia del portador y de muestras clínicas de pacientes con bacteriemia, así como la demostración genética de resistencia de las bacterias, para poder realizar la correlación de translocación bacteriana, ya que en este estudio no se realizó, por la poca cantidad de muestras obtenidas.

REFERENCIAS

- (s.f.).
- Alarcon, N. C. (2008). Caracterizacion de betalactamasas de espectro extendido de *E. coli* en muestras clinicas. *Enf Inf Microbiol*, 114-120.
- Alexander S, N. M. (2012). Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: what do we know, what can we learn? *Pediatr Blood Cancer*, 16-20.
- Aviles M, O. R. (2014). Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. *American Journal of Infection Control*, 1235-7.
- Ben Y, F. C. (2019). Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: A review. *Environmental Research*, 483-493.
- Caniza M, O. C. (2015). Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Rev Hematol*, 1-19.
- Cattanea C, D. B. (2018). Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Annal of Hematology*, 1-10.
- CDC. (2014). Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. *Center for Disease Control and Prevention*, 1-24.
- CDC. (2019). Antibiotic resistance threats in the United States 2019. *U.S. Center for Disease Control and Prevention*, 1-138.
- Cohen C, K. A. (2016). Protocol for Reducing Time to Antibiotics in Pediatric Patients Presenting to an Emergency Department with Fever and Neutropenia: Efficacy and Barriers. *Pediatr Emerg Care*, 739-745.
- Cohn S, P. H. (2015). Application of standardized screening protocol for diagnosis of invasive mold infections in children with hematologic malignancies. *Support Care Cancer*, 1-9.
- Cornejo P, P. C. (2012). Molecular Analysis and Risk Factors for Escherichia coli Producing Extended-Spectrum β -Lactamase Bloodstream Infection in Hematological Malignancies. *PLoS One*, 1-8.
- Chong Y, Y. H. (2010). Cefepime-resistant Gram-negative bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *International Journal of Infectious Diseases*, 171-75.
- Christensen M, H. M. (2005). Treatment-related Death in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia in the Nordic Countries: 1992-2001-. *Journal of Haematology*, 50-58.
- Del Pont JM, C. E. (2010). Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr*, 47-70.
- ElMahallawy H, E. M. (2011). Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatric Blood Cancer*, 283-288.
- El-Mahallawy H, H. S.-W. (2016). Bacteremia due to ESKAPE pathogens: An emerging problem in cancer patients. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 157-162.
- Escalante, P., De Lara, J., Zermeño, E., & Moran, J. (2021). Etiología y susceptibilidad bacteriana en la neutropenia febril: Susceptibilidad de los microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con neutropenia febril al tratamiento antimicrobiano empírico en un hospital infantil del norte de México. *Arch Invest Pediatr Mex*, 3-11.
- Evangelista MS, M. A. (2016). Urgencias en pacientes oncológicos pediátricos. *Arch Pediatr Urug*, 359-373.
- Ford C, L. B. (2018). Clostridioides difficile colonization and infection in patients with newly diagnosed acute leukemia: Incidence, risk factors, and patient outcomes. *American Journal of Infection Control*, 1-6.
- Freifeld A, B. E. (2011). Clinical practice guideline for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by infectious disease society of america. *Clinical Infectious Diseases*, 56-93.
- Gagnaire J, B. E. (2019). Interplay of nasal and rectal carriage of Staphylococcus aureus in intensive care unit patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious diseases*, 1-9.
- Galvan F, A. J. (2016). Caracterización fenotípica y molecular de *E. coli* productoras de beta lactamasas de espectro extendido en paciente ambulatorios de Lima, Peru. *Rev Med Hered*, 222-29.
- Golzarri MF, S. J. (2019). Colonization by fecal extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and surgical site infections in patients with cancer undergoing gastrointestinal and gynecologic surgery. *American Journal of Infection Control*, 1-6.

- Gonzalez M, A. P. (2021). The golden hour: Sustainability and Clinical Outcomes of Adequate Time to Antibiotic Administration in Children with Cancer and Febrile Neutropenia in Northwestern Mexico. *Pediatric Oncology*, 659-670.
- Guillen R, V. G. (2016). Deteccion molecular de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas en Asuncion. *Mem Inst Investig Cienc Salud*, 8-16.
- Guillen, R. V. (2016). Deteccion de betalactamasas de espectro extendido de eneterobacterias aisladas en Asuncion. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.*, 8-16.
- Hakim H, F. P. (2010). Risk Prediction in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis*, 53-59.
- IDSA. (2004). Bad bugs, no drugs. As antibiotic discovery stagnates, a pubic health crisis brews. *Infectious Diseases Society of America*, 1-35.
- Jackmann N, M. O.-S. (2020). Vitamin D Status in Children with Leukemia its predictors and association with outcome. *Pediatr Blood Cancer*, 1-7.
- Jacoby, G. (2009). AmpC-Lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*, 161-182.
- Jimeno A, G. A. (2004). Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Solid Tumors and Fever Neutropenia. *Cancer*, 2462-69.
- Klastersky J, N. J. (2016). Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 111-118.
- Kurtaran B, T. Y. (2011). Colonization and resistance patters of gram positive and gram neagive bacteria in patients had no recent history of hospitalization. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 105-110.
- Lee JH, K. S. (2016). Increase in antibiotic-resistant Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenic children. *Infection & Chemotherapy*, 181-188.
- LeeJ. (2016). Antibiotic resistant Gram negative bacteremia in febrile neutropenic children. *Infet Chemother*, 249-251.
- Lehrnbecher T, P. R. (2012). Guideline for management of fever and neutropenia in children with cancer an/or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 4427-4438.
- Lehrnbecher T, R. P. (2017). Guideline for management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients: 2017 update. *Journal of Clinical Oncology*, 2082-2094.
- Lehrnbecher, T. (2019). Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Current Opinion*, 1-6.
- Logan L, R. J. (2015). Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Children, United States, 1999-2012. *Emerging Infectious Diseases*, 1-8.
- Lona JC, M. M. (2013). Frecuenciua de Factores de Riesgo para Bacteriemia en Niños con Cancer, Neutropenia y Fiebre en un Hospital de Tercel Nivel del Occidente de Mexico. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 304-309.
- Maxwell R, E. D. (2017). Management of chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric oncology patients: A North American survey of pediatric hematology/oncology and pediatric infectious disease physicians. *Pediatric Blood and Cancer*, 1-8.
- NCCN. (2017). Prevention and treatment of cancer related infections. *National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical practice guidelines in oncology*, 1-159.
- O'Connor D, B. J. (2014). Infection related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: analysus of infectious deaths on UKALL2003. *BLOOD*, 1056-1061.
- Oliveira P, H. E. (2015). Infection with multidrug-resistant gram-negative bacteria in a pediatric oncology intensive care unit: risk factors and outcomes. *Journal de Pedaitria*, 434-441.
- OMS. (2019). Implementation manual to prevent and control the spread of carabapenem resistan organisms at the national and health care facility level. *Wordl Health Organization*, 1-98.
- Pribnow A, O. R. (2017). Effects of Malnutrition on Treatment-Related Morbidity and Survival of Children with Cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer*, 1-7.
- Radhakrishnan V, V. V. (2014). Bloodstream infections in pediatric patients at cancer intitute, Chennai. *Indian Journal of Cancer*, 418-419.
- Rivera R, Z. M. (2016). The burden of chilhood canacer in Mexico: Implications for low and middle income countries. *Pediatric Blood & Cancer*, 1-7.
- Rizzo K, H. S. (2019). Carbapenem and cephalosporin resistance among Enterobacteriaceae in healthcare-associated infections, California, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 1389-1393.

- Rodriguez E, J. J. (2015). Factores relacionados con la colonización por *Staphylococcus aureus*. *ATREIA*, 66-77.
- Rosa L, G. L. (2014). Risk factors for multidrug-resistant bacteremia in hospitalized cancer patients with febrile neutropenia: A cohort study. *American Journal of Infection Control*, 74-76.
- Rossolini G, D. M. (2008). The spread of CTX-M type extended spectrum beta lactamases. *Clin Microbiol Infect*, 33-41.
- Santolaya M, R. R. (2005). Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Revista Chilena de Infectología*, 79-113.
- Seif A, F. B. (2014). Patient and hospital factors associated with induction mortality in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 846-852.
- Shuetz P, B. A. (2019). Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: and international expert consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med*, 1308-1318.
- Small P, T. M. (1986). Influence of body temperature on bacterial growth rates in experimental pneumococcal meningitis in rabbits. *Infection and Immunity*, 484-487.
- Sonis, S. (2004). The pathobiology of mucositis. *Nature Review*, 277-284.
- Stubbjaer M, H. M. (2005). Treatment related death in childhood acute lymphoblastic leukaemia in the Nordic countries: 1992-2001. *British Journal of Haematology*, 50-58.
- Szymankiewicz M, N. T. (2021). Characteristics of ESBL-Producing Enterobacterales Colonizing the Gastrointestinal Tract in Patients Admitted to the Oncological Hospital. *Curr Microbiol*, 642-648.
- Torres D, G. M. (2015). The Centers for Disease Control and Prevention definition of mucosal barrier injury-associated bloodstream infection improves accurate detection of preventable bacteremia rates at a pediatric cancer center in a low-to middle- income country. *American Journal of Infection Control*, 1-6.
- Ulrich N, P.-V. R. (2017). Outbreaks caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in hematology and oncology departments: A systematic review. *Heliyon*, 1-19.
- Van der Velden W, H. A. (2014). Mucosal barrier injury, fever and infection in neutropenic patients with cancer: introducing the paradigm febrile mucositis. *British Journal of Haematology*, 1-12.
- Vedi A, P. V. (2014). Management of fever and neutropenia in children with cancer. *Support Care Center*, 1-9.
- Walter E, J. S. (2016). The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical Care*, 1-10.
- Weber D, R. W. (2013). Understanding and preventing transmission of health associated pathogens due to the contaminated hospital environment. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 1-5.
- Wingard J, D. J. (1986). Antibiotic-resistant bacteria in surveillance stool cultures of patients with prolonged neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 435-439.

ANEXOS