



**Universidad Autónoma de Querétaro**  
**Facultad de Medicina**

**"FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN  
PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA DEL HGR  
NO. 2 "EL MARQUÉS"**

**Tesis**

**QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL  
DIPLOMA DE LA**

**ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

Presenta:

Dr. Fernando Fuentes Martínez

Dirigido por:

Dr. Saturnino Ramón Ruiz Salazar

Querétaro, Qro. a 2025

La presente obra está bajo la licencia:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

### Usted es libre de:

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

### Bajo los siguientes términos:



**Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



**NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



**SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

### Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Medicina

**“FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN PACIENTES CON FIEBRE Y NEUTROPENIA DEL HGR NO.  
2 “EL MARQUÉS.”**

**Tesis**

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma de la  
Especialidad en Pediatría Médica

**Presenta:**

Med. Gral. Fernando Fuentes Martínez

**Dirigido por:**

Dr. Saturnino Ramón Ruiz Salazar

MED. ESP Saturnino Ramón Ruiz Salazar  
Presidente  
MED. ESP Araceli Tlatelpa Jiménez  
Secretario  
Med. Esp. Rodrigo Miguel González Sánchez  
Vocal  
Med. Esp. Marco Antonio Vargas Jimenéz  
Suplente  
Med. Esp. Nicolás Camacho Calderón  
Suplente

Centro Universitario,  
Querétaro, Qro. abril 2025  
México

|                          |
|--------------------------|
| <b>Firmas directivos</b> |
|--------------------------|

---

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Dr. Saturnino Ramón Ruiz Salazar

---

**ALUMNO**

Fernando Fuentes Martínez

---

**INVESTIGADOR ASOCIADO**

Dra. Araceli Tlatelpa Jiménez



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2281,  
H. D.F. NACIONAL SUR 2

Registro COPIPIES 30-03-23-004 R38

Registro COMISIÓN COMISIÓN 31-03-001 2000073

FECHA: Aguascalientes, 01 de diciembre de 2023

Médico (a) Anaceli Tatelpe Jimenez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Presencia de microorganismos asociados en pacientes con frotis y neoplasia del HGS No. 2 "El Marqués"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **PROBADO**.

Número de Registro Institucional

8-2023-2200-176

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

ATENTAMENTE

GILBERTO NAVARRETE SOLÍS

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2281

IMSS

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

18

Comité de Ética en Investigación 22018  
- LOCAL, REGIONAL, SUPLENTE

Registro COFEPRES 20 CI 22 004 008  
Registro COFEDICHA COMISSIOTICA 22-CEI-001 2018073

FECHA Lunes, 04 de diciembre de 2023

Médico (a) Araceli Tatela Jimenez

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con fiebre y neutropenia del HGR No. 2 "El Marqués"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A PROBADQ**.

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

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

ATENTAMENTE

**Maestro (a) Prishita Danae Reyes Chávez**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 22018

Imprimado

**IMSS**

REGISTRO INSTITUCIONAL

## Resumen

**Antecedentes:** Las infecciones diagnosticadas en pacientes con cáncer son una preocupación importante en pediatría, ya que el sistema inmunológico de estos pacientes tiende a debilitarse por lo que son más susceptibles a las infecciones, estas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero son más comunes en pacientes que tienen un recuento bajo de glóbulos blancos y neutropenia febril. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con fiebre y neutropenia del HGR No. 2 “El Marqués”. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo en el que se analizaron las frecuencias de los principales microorganismos aislados en cultivos de pacientes atendidos en el servicio de OncoCREAN. Se usó estadística descriptiva para la exposición de los resultados. **Resultados:** Se obtuvo una muestra de 30 cultivos de 16 pacientes pediátricos con algún diagnóstico hemato-oncológico que estuvieron hospitalizados por un cuadro de neutropenia febril en el periodo comprendido de marzo 2022 a marzo 2023. Observamos que el predominio de cuadros de fiebre y neutropenia fue en el sexo masculino con un total de doce (75%). En cuanto al grupo etario se registró un predominio de adolescentes con ocho pacientes (50%). Respecto al diagnóstico de los pacientes el más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda con un total de 11 pacientes (68.8%), seguido de la Leucemia Mieloide Aguda con (25%) y solo un paciente con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Linfoblástico de células B (6.3%). Dieciséis pacientes presentaron veintiún episodios de fiebre y neutropenia y se obtuvieron 30 cultivos, en nueve de estos episodios se realizaron dos cultivos, el resto de episodios fue cultivo único. Los hemocultivos centrales fueron los más frecuentes representando un 40%. El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* en el 53.4% de todos los cultivos, seguido de *Staphylococcus coagulasa* negativo en 16.7%, y en menor frecuencia *Stenotrophomonas maltophilia* y *Staphylococcus coagulasa* negativo con 6.7% de los reportes respectivamente, ocupando el último lugar los microorganismos: *Proteus mirabilis*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Klebsiella pneumoniae* BLEE y *Cándida parapsilosis* resistente a anfotericina con 3.3% cada uno. **Conclusiones:** El microorganismo que se aisló con mayor frecuencia en los pacientes con fiebre y neutropenia en el servicio de OncoCREAN del Hospital General Regional No. 2 “El Marqués” fue la *Escherichia coli* (53.4%), coincidiendo con lo reportado en la literatura.

**(Palabras clave:** Fiebre, Neutropenia, Infecciones, Leucemia Linfoblástica aguda, Hemato-oncológico, pediatría, *Escherichia coli*)

## Summary

**Background:** Infections diagnosed in patients with cancer are major concern in pediatrics, as these patients' immune systems tend to be weakend, making them more susceptible to infectios. These can occur at any time during treatment, but are more common in patients who have a low White blood cell count and febrile neutropenia. **Objective:** To determine the frequency of microorganisms isolated in patients with fever and neutropenia from HGR No.2 "El Marqués". **Material and methods:** A cross-sectional, descriptive, retrospective study was carried out in which the frequencies of the main microorganisms isolated in cultures of patients treated in the OncoCREAN service were analyed. Descriptive statistics were used to present the results. **Results:** A sample of 30 cultures was obtained from 16 pediatric patients with a hemato-oncological dianosis who were hospitalized for febrile neutropenia in the period from march 2022 to march 2023. We observed that the predominance of fever and neutropenia was in males with a total of twelve (75%). Regarding the age group, a predominance of adolescents was recorded with eight patients (50%). Regarding the diagnosis of the patients, the most frequent was Acute Lymphoblastic Leukemia wiht a total of 11 patients (68.8%), followed by Leukemia Acute myeloid leukemia (25%) and only one patient was diagnosed with B-cell lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (6.3%). Sixteen patients presented with twenty-one episodes of fever an neutropenia, and 30 cultures were obtained; two cultures were performed in nine of these episodes; the remaining episodes were single cultures. Central blood cultures were the most frequent, representing 40%. The most frequently isolated microorganism was Escherichia coli in 53.4% of all cultures, followed by coagulase-negative Staphylococcus in 16.7%, and less frequently Stenotrophomonas maltophilia and coagulase-negative Staphylococcus with 6.7% of reports respectively. In last place were the microorganisms: Proteus mirabilis, Sphingomonas paucimobilis, MDR Pseudomonas aeruginosa, ESBL Klebsiella pneumoniae, and amphotericin-resistant Candida parapsilosis with 3.3% echa. **Conclusions:** The most frequently isolated microorganism in patients with fever and neutropenia in the OncoCREAN service of Hospital General Regional No. 2 "El Marqués" was Escherichia coli (53.4%), consistent with reports in the literature.

**(Key words:** Fever, Neutropenia, Infections, Acute Lymphoblastic Leukemia, Hemato-oncological, Pediatrics, Escherichia coli)

## **Dedicatorias**

A mis papás y a mi hermana, que siempre están en cada paso de mi vida, saben que los amo con todo mi corazón. Gracias por todo su apoyo porque sin ustedes jamás habría llegado a este punto de mi vida, saben que son lo más importante en mi vida.

A mis tias y tios, sobrinos, que siempre estuvieron al pendiente de mí en este largo camino, gracias por siempre estar presentes.

## **Agradecimientos**

Agradezco en primer lugar a Dios y a la Virgen, que me han demostrado estar siempre de mi lado en cada paso de mi vida, por permitirme tener al motor de mi vida que son mis padres y mi hermana, que con su amor y apoyo han hecho posible que llegue hasta este punto que parecía hasta hace unos años imposible lograrlo por mí solo, saben ellos lo mucho que los amo.

A mis tíos, primos y sobrinos que han estado a mi lado en este camino que en ocasiones ha parecido muy difícil, gracias por su apoyo incondicional.

Le agradezco a la Dra. Araceli, porque sin su dedicación y mucha paciencia no podría ser posible la realización de este trabajo, así como a todos los doctores que formaron parte de mi preparación en este camino.

Por último, pero no menos importante, a todos los niños que he conocido durante mi residencia, que son ellos lo que le dan valor a este esfuerzo, en especial, a los niños del OncoCREAN que mucho nos han enseñado tanto profesionalmente como lecciones de vida en el día a día.

## Índice

| <b>Contenido</b>                                             | <b>Página</b> |
|--------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Resumen</b>                                               | VI            |
| <b>Summary</b>                                               | VII           |
| <b>Dedicatorias</b>                                          | VIII          |
| <b>Agradecimientos</b>                                       | IX            |
| <b>Índice</b>                                                | X             |
| <b>Índice de cuadros</b>                                     | XI            |
| <b>Abreviaturas y siglas</b>                                 | XII           |
| <b>I. Introducción</b>                                       | 13            |
| <b>I.1. ¿Qué es el cáncer?</b>                               | 15            |
| I.2 Epidemiología internacional y nacional del cáncer        | 15            |
| I.3 Fiebre y neutropenia: Definiciones y epidemiología       | 17            |
| I.4 Sitios de infección y etiología en la Neutropenia Febril | 18            |
| I.5 Actuación en los episodios de fiebre y neutropenia       | 20            |
| I.6 Tratamiento empírico                                     | 21            |
| I.7 Hora dorada                                              | 22            |
| II.4.3 Susceptibilidad de Covid-19 en el embarazo            | 22            |
| <b>II. Hipótesis</b>                                         | 26            |
| <b>III. Objetivos</b>                                        | 28            |
| III.1 General                                                | 29            |
| III.2 Específicos                                            | 29            |
| <b>IV. Material y métodos</b>                                | 30            |
| IV.1 Tipo de investigación                                   | 30            |
| IV.2 Población                                               | 30            |
| IV.3 Muestra y tipo de muestra                               | 30            |
| IV.4 Criterios de inclusión                                  | 31            |
| IV.5 Variables estudiadas                                    | 31            |
| IV.6 Técnicas e instrumentos                                 | 31            |

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| IV.7 Procedimientos         | 32 |
| IV.8 Análisis estadístico   | 33 |
| IV.9 Consideraciones éticas | 33 |
| <b>V. Resultados</b>        | 34 |
| <b>VI. Discusión</b>        | 38 |
| <b>VII. Conclusiones</b>    | 42 |
| <b>VIII. Propuestas</b>     | 43 |
| <b>IX. Bibliografía</b>     | 44 |
| <b>X. Anexos</b>            | 52 |

### Índice de tablas y figuras

| <b>Tabla/Figura</b> |                                                                                           | <b>Página</b> |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Figura.1            | Flujograma de selección de pacientes con fiebre y neutropenia con cultivos positivos      | 34            |
| Figura.2            | Microorganismo aislado y tipo de cultivo                                                  | 35            |
| Tabla 1             | Características generales de 16 pacientes con fiebre y neutropenia con cultivos positivos | 36            |
| Tabla 2             | Mortalidad en pacientes embarazadas con COVID-19                                          | 37            |
| Tabla 3             | Microorganismos aislados                                                                  | 38            |
| Tabla 4             | Parte 1 y 2 de patrón de sensibilidad y resistencia para E. Coli                          | 38            |
| Tabla 5             | Tratamiento empírico instaurado en 21 eventos de fiebre y neutropenia                     | 39            |
| Tabla 6             | Tratamiento definitivo instaurado en 21 eventos de fiebre y neutropenia                   | 40            |

## **Abreviaturas y siglas**

OncoCREAN: Centro de Referencia Estatal para la Atención del Niño y de la Niña con

HGR: Hospital General Regional

Globocan: Global Cancer Observatory

RCNA: Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes

OMS: Organización Mundial de la Salud

CSLIP: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LL: Leucemia Linfoblástica

PCR: Proteína C reactiva

RAN: Recuento absoluto de neutrófilos

PCT: Procalcitonina

LNH: Linfoma no Hodgkin

ASCO: American Society of Clinical Oncology

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica

IL-8: Interleucina 8

NFBR: Neutropenia febril de bajo riesgo

RPC: Reacción en cadena de la polimerasa

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IPFNP: The International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel

IIHS: The International Immunocompromised Host Society

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

CMNSXXI: Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **I. Introducción**

### **I.1 ¿Qué es el cáncer?**

La Organización Mundial de la Salud define al cáncer como: “Un grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo”, teniendo como sinónimos para su referencia el de: “tumores malignos” o “neoplasias”. (2) Los tumores cancerosos se pueden dividir en benignos, porque tienen la característica de no poder diseminarse, y generalmente, después de su extirpación no suelen tener recidivas, aunque sí pueden comprometer la vida de los pacientes. Los malignos, pueden diseminarse y afectar otras partes del cuerpo. (1)

Por lo tanto, el cáncer se podría definir como una patología en la cual, células anormales del cuerpo poseen la capacidad de multiplicarse de una forma descontrolada, y así mismo tienen la capacidad de extenderse a alguna parte del cuerpo, lo que conocemos con el término de metástasis. (1,2)

Existen muchos tipos de cáncer que bien pueden ser nombrados por la parte del cuerpo en la que se originan o por el tipo de células que los componen. Por ejemplo, el carcinoma, que es el tipo más frecuente de cáncer, está compuesto por células epiteliales y va tomando su nombre según el tipo de célula que se involucre, como el adenocarcinoma o el de células escamosas. Otro tipo es el sarcoma, el cual se origina en el hueso y tejidos blandos; o la leucemia que tiene su origen en la médula ósea roja. El linfoma, con sus dos tipos principales (de Hodking y no Hodking), inicia en los linfocitos o el melanoma que inicia en los melanocitos. Estos solo son algunos ejemplos de los más de 100 tipos de cáncer que se tienen registrados. (1)

### **I.2 Epidemiología internacional y nacional del cáncer**

De acuerdo con las estadísticas del Globocan 2020, en el mundo, se registraron un total de 19, 292, 789 casos de cáncer, y el número de muertes fue de 9, 958, 133 para el mismo año. Específicamente para las edades pediátricas, se reportó un total de 276,528 casos a nivel mundial, siendo el sexo masculino el más afectado, así como los menores de 5 años. Los cánceres más frecuentes hasta los 19 años son: leucemias, tumores del SNC y Linfomas no Hodgkin (3,6)

Si bien, el cáncer en edades pediátricas es infrecuente (representando el 5%), su

existencia en esta población representa un grave problema de Salud Pública puesto que tiene un alto impacto a nivel físico, social, psicológico y económico, además de ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Se estima que en países con mayores recursos, la supervivencia de una persona que vive con cáncer alcanza el 80% o más, sin embargo, en países de escasos recursos (como es el nuestro) la supervivencia se estima apenas del 20%, repercutiendo directamente en el diagnóstico oportuno, acceso a tratamiento y manejo de complicaciones propias de la enfermedad, generando que en nuestro medio se reporten hasta 2,000 muertes anuales y representando la primera causa de muerte en nuestro país con una tasa de 5.44 muertes por cada 100,000 habitantes. (5,6)

En México, igualmente con estadísticas del Globocan 2020, se reportaron un total de 195, 499 casos, con un número de muertes de 90, 222 y una prevalencia de 530, 602 en 5 años, ocasionando que nuestro país se encuentre en el segundo lugar de los países con más casos de cáncer en niños y adolescentes. (4) Según el RCNA en el 2020 hubieron 1678 casos nuevos y en el 2021 se reportaron 1,356, siendo el estado de Veracruz con más casos, los adolescentes de 15 a 19 años tuvieron la mayor tasa de mortalidad aunque menor tasa de incidencia (la cual fue mayor en niños de 1 a 4 años de edad), y tal como sucede a nivel mundial, fue el sexo masculino el más afectado y los cánceres más frecuentes fueron las leucemias (específicamente el tipo de Leucemia Linfoblástica Aguda), seguido de los tumores del SNC y los tumores de células germinales, siendo diferente en el grupo de 1 a 4 años, donde son más frecuentes los tumores del Sistema Nervioso Simpático, Retinoblastoma, Tumores Renales y Tumores Hepáticos. (5,6)

### **I.3 Fiebre y Neutropenia: Definiciones y epidemiología**

La fiebre y neutropenia (también referida como neutropenia febril o neutropenia asociada a episodios de fiebre) es una de las complicaciones en los niños que viven con cáncer y que les confiere un alto riesgo de infecciones, sepsis u otras complicaciones. Esta condición bien puede ser secundaria a la enfermedad, pero generalmente es debida al tratamiento de quimioterapia, pues estos fármacos actúan en la médula ósea y mucosa gastrointestinal, sin distinción llevando a un estado de mielosupresión a los pacientes con susceptibilidad a infecciones (pues

los neutrófilos son la línea de defensa contra bacterias y hongos) y representando una emergencia su atención oportuna por la elevada morbimortalidad que esta representa. (7, 14, 15, 20)

En la literatura médica encontramos algunas definiciones variadas para fiebre y neutropenia, pero con base al Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021, podemos definir Neutropenia como: recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $<500/\text{mm}^3$  o  $\leq 1000/\text{mm}^3$  si predecimos que habrá un descenso de los mismos a  $<500/\text{mm}^3$  en las siguientes 24 a 48 horas. A su vez, la OMS clasifica la neutropenia en cuatro grados: leve cuando el RAN se encuentra entre  $1000-500/\text{mm}^3$ , moderada entre  $499-100/\text{mm}^3$  y grave o profunda si es  $<99/\text{mm}^3$ , y dentro del CSLIP encontramos la definición de neutropenia prolongada cuando el RAN es menor a  $500/\text{mm}^3$  más de 10 días. (7,8, 13, 16)

La fiebre se define como la cuantificación de una temperatura axilar  $\geq 38.5^\circ\text{C}$  o dos registros de  $\geq 38^\circ\text{C}$  separados por una hora entre ambas, y según la ASCO y NCCN, de finen fiebre como una temperatura oral  $\geq 38.3^\circ\text{C}$  o una temperatura sostenida  $\geq 38^\circ\text{C}$  por lo menos una hora, aunque la ESMO refiere que para el termino sostenida deben pasar 2 horas. (7, 13)

A la neutropenia febril podemos clasificarla con base en su riesgo como: alto riesgo cuando el paciente tiene diagnóstico de base LMA o LL en recaída, hipotensión arterial o PCR  $\geq 90 \text{ mg/L}$ , o si presenta trombocitopenia  $<50.000/\text{mm}^3$  y no han pasado  $>7$  días del último ciclo de quimioterapia. Y de bajo riesgo cuando no se cumplen los criterios para una de bajo riesgo. (7) Para la evaluación del riesgo, también se pueden tomar en consideración algunos factores que se han reportado pueden influir, tales como: edad del paciente, grado de neutropenia, duración, tipo de cáncer, estado de la enfermedad, tratamiento, enfermedades adicionales y afectación de la médula ósea. (9)

Se han identificado varios factores que podrían influir de una manera negativa en la evolución de un episodio de neutropenia febril, como el antecedente de episodios previos de fiebre y neutropenia, contar con un acceso vascular central y un recuento más bajo de neutrófilos. (9, 11)

Otros factores que se han asociado con un mal pronóstico, son el nivel de hemoglobina, generalmente por debajo de  $7\text{g/dl}$  y el de plaquetas  $<20,000/\text{m}^3$

(dependiendo la literatura hasta  $<50,000/m^3$ ), que cuando están presentes confieren un mayor riesgo de complicaciones infecciosas graves. La hipoalbuminemia, como marcador de desnutrición, también se ha relacionado con un peor resultado. (11,16)

La IHS, en cambio, clasifica a la neutropenia febril con base a la clínica y si se ha detectado o no un microorganismo causal, de tal forma podemos tener una neutropenia febril con infección microbiológicamente documentada (cuando hay clínica de infección y se ha aislado un agente causal), o una infección clínicamente documentada (cuando solo se cuenta con la clínica de infección), y fiebre de origen desconocido (cuando no se cuenta con clínica compatible ni microorganismo aislado). (21)

Generalmente, los episodios de fiebre y neutropenia, ocurren una semana después del último ciclo de quimioterapia recibido. Los pacientes con tumores sólidos presentan episodios de neutropenia febril hasta en el 5-30% de los casos, siendo más frecuente en pacientes con neoplasias malignas hematológicas o receptores de trasplante alogénico/autólogo de células madre hematopoyéticas donde hasta el 80% de los pacientes cursan por lo menos con un cuadro de neutropenia febril y que frecuentemente es de duración prolongada (en ocasiones con duración  $>14$  días), también se han observado más episodios en aquellos que han recibido un tratamiento agresivo para LLA o LNH, en cambio en los que reciben tratamiento de mantenimiento para leucemia aguda se han reportado menos casos. (10, 14, 21)

En Estados Unidos de América, se ha reportado una incidencia de fiebre y neutropenia de 7.8 casos/1000 pacientes con cáncer, y se estima que al menos 100,000 pacientes se hospitalizan cada año por esta causa. En Europa la incidencia es de aproximadamente 8 casos/1000 pacientes. Sin embargo, en México no contamos con estadísticas respecto a esta condición, lo que intensifica la importancia de realizar estos trabajos que amplíen el conocimiento sobre este tema. (13, 14)

La fiebre y neutropenia, además, representa una complicación que genera grandes gastos a las instituciones de salud, resultado de hospitalizaciones de larga estancia (se ha reportado que, en promedio, pueden pasar al menos 6 hasta

20 días hospitalizados), utilización de medicamentos de alto costo y estancias en unidades de terapia intensiva, principalmente. En los pacientes y su familia tiene un alto impacto social y psicológico, además de que ocasiona retrasos en el tratamiento para la enfermedad o modificaciones en el mismo que disminuyen su eficacia, aumentando el riesgo de un desenlace fatal. (14, 16)

La mortalidad de los pacientes que con fiebre y neutropenia es de hasta un 70% sin tratamiento y se reduce hasta un 4-20% con él mismo, así mismo, se ha observado que la mortalidad aumenta conforme más episodios presenten en el curso de su enfermedad y por la aparición de microorganismos resistentes al tratamiento antibiótico. (10, 11, 20)

#### **I.4 Sitios de infección y etiología en la Neutropenia Febril**

La mayoría de los pacientes con neutropenia y que presentan fiebre, que bien puede deberse por ejemplo a reacciones a fármacos o transfusiones generalmente son secundarios a una causa infecciosa que puede ser manifiesta u oculta, sobre todo en la población pediátrica (hasta en el 50% de los pacientes pueden estar ausentes los datos de infección y en el 10-30% pueden cursar con bacteriemia) (10, 11, 16), y está relacionado directamente con el grado como con la duración de la neutropenia (siendo mayor en aquellos con un RAN  $\leq 500$  y duración  $> 7$  días) (9), por lo que siempre se debe instaurar un plan de evaluación e inicio de tratamiento empírico oportuno para disminuir la morbimortalidad que conllevan estos episodios. (11)

Los sitios de infección más frecuentes varían según la literatura consultada, sin embargo, los más frecuentes son el tracto gastrointestinal por el daño a la mucosa generado por el tratamiento de quimioterapia; piel y tegumentos secundario a los dispositivos vasculares que representan una vía de entrada para los microorganismos; el tracto respiratorio superior, tracto urinario, región perianal y nariz/senos paranasales. (9)

Según el centro hospitalario varían los microorganismos causantes de estas infecciones (identificándose solo en un 40-50% la etiología), siendo en la mayoría de los casos microorganismos provenientes de la flora endógena los agentes causales (10, 14), sin embargo, los principales implicados son las bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter*), *Pseudomonas*

eruginosa y *Acinetobacter baumannii*, aunque se ha observado un aumento en el aislamiento de microorganismos gram-positivos por el uso de accesos vasculares centrales, el uso de profilaxis con fluoroquinolonas y esquemas de quimioterapia intensivos (estafilococos coagulasa negativos y estreptococos del grupo viridans). (9, 10, 18).

Un estudio realizado en Santiago de Chile, se identificó la frecuencia de los microorganismos frecuentemente aislados después de analizar 185 episodios de neutropenia febril, encontrando una frecuencia de bacilos gram-negativos del 46.6% y cocos gram-positivos del 45.1%. Ocupando el primer lugar la *Escherichia coli* (22.8%), *Staphylococcus coagulasa negativa* (18.0%) y *Klebsiella spp* (16.5%). (26)

En CMNSXXI se realizó igualmente un estudio retrospectivo donde se analizaron 32 hemocultivos de catéter venoso central de pacientes hematológicos con fiebre y neutropenia del Hospital de Pediatría, donde se encontró que el microorganismo más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus sp* (22%), los bacilos gram-negativos tuvieron una frecuencia del 72%, de los cuales, el más frecuente fue *Klebsiella* (22%) y de los gram-positivos el más frecuente fue *Staphylococcus coagulasa negativa* (15.6%). (27)

Por su parte, citamos un estudio en Colombia en el Instituto Nacional de Cancerología, donde se analizaron los cultivos de diferentes sitios de 128 pacientes, donde se observó una frecuencia de cocos Gram positivos del 52%, seguidos de los bacilos grama-negativos en un 36% y por último levaduras y micelios en un 12%. (28)

Así mismo, en los últimos años ha habido un aumento las cepas resistentes a antibióticos como gram-negativos b-lactamasas de espectro extendido positivos y enterococos con resistencia a la vancomicina o *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes. Y aunque raro, pero en ascenso, se reportan casos por infecciones fúngicas (hasta en el 2-36.5% de los casos), sobre todo en casos de neutropenia prolongada, donde se han aislado, por ejemplo, cepas de *Cándida no albicans* y *Aspergillus*. (9, 10, 11)

En algunos estudios se ha documentado que hasta en el 78% de los episodios de fiebre y neutropenia no se ha aislado un microorganismo causal, cobrando gran

importancia los estudios moleculares para la detección de etiologías virales, pues se ha documentado que hasta en el 60% de los casos son responsables de la infección. (9,10, 11)

También la etiología puede cambiar con base a la patología presente, por ejemplo, en los pacientes con Linfoma de Hodgking son más frecuentes las infecciones por el virus del herpes zóster, diferente a lo que sucede en los pacientes afectados por linfomas y leucemias, donde es frecuente encontrar infecciones fúngicas. En los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas, se ha visto mayor susceptibilidad a infecciones fúngicas y reactivación de infecciones virales. (14, 20)

El diagnóstico etiológico en los cuadros de neutropenia febril es de vital importancia, pues evita el uso de antibióticos innecesarios, permite establecer el tiempo de uso, reduce costos y mejora el pronóstico respecto a las complicaciones y mortalidad de los pacientes. (11)

### **1.5 Actuación en los episodios de fiebre y neutropenia**

Una vez identificado un episodio de fiebre y neutropenia en el paciente que vive con cáncer, este debe ser atendido en una unidad hospitalaria para iniciar un abordaje diagnóstico y de tratamiento. Ingresado el paciente, se deberían obtener al menos 2 hemocultivos de preferencia, uno de vía periférica por punción y otro de algún dispositivo vascular central de todos sus lúmenes, si es que el paciente cuenta con este, y posteriormente iniciar tratamiento antibiótico empírico con base a la epidemiología registrada en cada hospital, recordando que el inicio de antibióticos nunca se debe retrasar por la toma de algún estudio complementario. (7, 9, 10)

Se recomienda que dentro de lo posible la toma de hemocultivos sea previa a la administración de antibiótico, ya que se ha observado hay un mayor rendimiento cuando esto se realiza y mayor probabilidad de aislamiento de microorganismos causales (12.3% frente a 4-4% cuando se hace previo y después al inicio de antibióticos respectivamente), incluso, se han reportado en estudios que el momento en que se toman los hemocultivos podría influir en los hallazgos microbiológicos, encontrando que es más frecuente encontrar bacterias Gram-negativas cuando el hemocultivo se toma antes de los antibióticos, y de

bacterias Gram-positivas, cuando se realiza posteriormente. (16, 17)

La toma de hemocultivos periféricos aun es tema de debate y varía su recomendación con la literatura. Si bien son de gran utilidad, como por ejemplo para la detección de bacteremia, comparado a sí solo se tomará hemocultivo central, también representa un procedimiento doloroso para los pacientes. Sin embargo, lo recomendado a la fecha es tomar un hemocultivo central y de cada uno de sus lúmenes más un hemocultivo periférico, y en caso de no contar con un acceso vascular central, se deberían obtener 2 hemocultivos periféricos con tomas separadas de al menos 20 minutos. (7, 12)

Como parte de la búsqueda etiológica en el paciente con fiebre y neutropenia, se pueden realizar pruebas al ingreso para la búsqueda de virus, por ejemplo, a través de paneles de RPC múltiple, donde se pueden detectar los más frecuentes como virus respiratorio sincitial y rinovirus, así mismo, por la pandemia que nos afecta se debe hacer búsqueda de SARS-CoV-2. Realizar este tipo de estudios puede ayudar a reducir el uso indiscriminado de antibióticos y disminuir las resistencias a los mismos. (7)

Se deben realizar una historia clínica completa y examen físico en búsqueda de algún sitio de infección causante del episodio actual. Es importante interrogar antecedentes desde aquellos que incluyen su historial de pediatría general, hasta cuestiones específicas como enfermedades previas tratamiento de quimioterapia y la fecha del último ciclo recibido, cuadros de infección previos o síntomas que sugieran el mismo, si ha recibido tratamiento antibiótico previamente, y los contactos cercanos que cursen o hayan cursado con alguna infección. En la exploración física es importante analizar completamente al paciente desde la piel y sus anexos, los sitios donde se encuentren accesos vasculares, nariz y boca/faringe, pulmones, abdomen, región perianal y evaluación neurológica. (10, 12)

Dentro de la exploración física, es importante obtener los signos vitales del paciente, ya que pueden predecir la evolución del episodio, por ejemplo, cursar con fiebre  $>39^{\circ}\text{C}$ , hipotensión, taquicardia y taquipnea, se han relacionado con una evolución a sepsis y choque séptico. (11)

Es necesario, durante la evaluación inicial, obtener muestras de sangre para

realizar exámenes de laboratorio como biometría hemática completa, química sanguínea con perfil metabólico, renal y hepático, electrolitos séricos y marcadores de inflamación como PCT y PCR, e incluso IL-8, útil para estimar el riesgo de desarrollar sepsis. Aunque aún faltan estudios para la validación del uso de biomarcadores, se ha establecido que un valor  $>300$  pg/ml de IL-8 en conjunto con edad  $\geq 12$  años y PCR  $\geq 90$  mg/L, predice un riesgo relativo de 6.7 de desarrollar sepsis. (7, 11, 17)

Se ha visto que niveles  $>90$  mg/dL de PCR, se relacionan con complicaciones infecciosas graves, además de ser un marcador útil para evaluar la respuesta al tratamiento instaurado. La PCT, a su vez, se ha demostrado es superior a otros marcadores para la diferenciación entre infecciones bacterianas y virales, con la ventaja de que se produce en distintos sitios durante la infección y no se ha demostrado que se afecte por el recuento de leucocitos, y sus niveles pueden relacionarse con el desenlace del episodio. (11)

Al momento del abordaje inicial, una gasometría arterial es útil, pues se ha visto que niveles de bicarbonato  $<17$  mmol/L y lactato  $>3$  mmol/L, se relacionan con un mayor riesgo de choque séptico y aumento en la mortalidad de los pacientes. (10, 11)

Con base y dirigidos por los síntomas, se pueden obtener otros estudios complementarios, por ejemplo, paciente con síntomas urinarios se obtendrán examen general de orina y urocultivo; para aquellos que cursen con síntomas respiratorios, se solicitará radiografía de tórax o tomografía computarizada (se estima que  $<3\%$  cursan con neumonía), y si es posible, cultivo de expectoración e incluso pruebas para aislamiento de virus como Influenza o Sars-Cov-2; o si cursan con cuadro diarreico, se puede obtener una muestra de heces para su evaluación. La toma para estudio de LCR con citoquímico, citológico y cultivo, se realizará cuando el paciente muestre algún hallazgo sugestivo de afectación a este nivel, como sospecha de meningitis, y para las afectaciones de la piel, se recomienda realizar una biopsia para su estudio. (7, 9, 10, 12)

En los pacientes que cursan con una neutropenia prolongada (definida anteriormente) o que cursan con mala evolución a pesar del tratamiento establecido después de 4 a 7 días, se debe sospechar de una infección fúngica, y

en estos casos se recomienda al menos realizar una tomografía de tórax o una tomografía de alta resolución en búsqueda de signos que, aunque son inespecíficos (por ejemplo, signo del halo y cavidades), podrían orientarnos hacia esta etiología. (9, 17)

## **I.6 Tratamiento empírico**

Los niños con neutropenia pueden cursar con fiebre como el único signo de una infección activa, aunque en algunas ocasiones, este signo puede estar ausente o presentar se con una variedad de signos y síntomas como hipotermia, datos de bajo gasto, cambios en el estado de conciencia, etc. Por lo que ante cualquier dato de descompensación en un niño con neutropenia se debe iniciar un tratamiento empírico, independientemente de la clínica que esté presente e incluso sin tener un foco de infección evidente. (9, 21)

Siempre se debe tener en consideración la epidemiología de cada hospital para la elección del esquema de antibioticoterapia empírico para asegurar la cobertura de los microorganismos que frecuentemente afectan a la población, disminuyendo de esta forma los riesgos, y la morbimortalidad que generaría la administración de un antibiótico ineficaz, de hecho, se recomienda que cada centro hospitalario que de atención a niños con cáncer debería contar con programas de vigilancia epidemiológica para conocer las resistencias y susceptibilidades de sus microorganismos. (7, 15, 17)

Por la alta asociación de infecciones en niños con fiebre y neutropenia por microorganismos gram-negativos, el tratamiento empírico debe incluir antibióticos dirigidos contra los mismos, tratando de asegurar un menor riesgo de toxicidad y disminuyendo las resistencias. Con base a la literatura, lo que se recomienda es iniciar siempre con antibioticoterapia en monoterapia, siendo de elección los beta-lactámicos con actividad anti pseudomonas: cefepime, piperacilina/tazobactam, meropenem o imipenem, sin encontrar diferencias en cuanto al éxito del tratamiento entre cada uno de ellos y siendo los que mayor susceptibilidad a los microorganismos han demostrado. Aunque según la IDSA y la IPFNP, recomiendan no utilizar monoterapia si hay sospecha de afectación por Gram-positivos o Gram-negativos resistentes. (7, 18, 20, 21)

Según las guías y estudios consultados, la combinación de los antibióticos con

amino glucósidos, no presenta una mayor eficacia que la monoterapia, por lo que no se recomienda. Sin embargo, está reportado el uso de Ceftazidima, que como monoterapia se ha demostrado tener una menor eficacia, pero combinada con un aminoglucósido sigue siendo aceptado como alternativa para el tratamiento empírico, siempre y cuando no haya resistencias a los mismos en el hospital en que se utilice dicho esquema. (7, 9, 18)

La terapia doble está recomendada contra bacilos Gram-negativos en los pacientes que cursan con sepsis o en aquellos en qué se sospecha podrían estar afectados por microorganismos resistentes, han tenido evolución desfavorable o que se encuentran inestables. Así mismo, se deberá añadir un beta-láctamico contra Gram-positivos según la epidemiología de cada hospital para cubrir microorganismos frecuentes como Streptococcus del grupo viridans, Staphylococcus aureus y Staphylococcus coagulasa negativa. (7, 21)

El uso de vancomicina es igualmente controversial, sin embargo, se recomienda su indicación en los pacientes que cursan con bacteremia por cocos Gram-positivos, o si presentan alguna infección osteoarticular o cutánea y de tejidos blandos, cuando se sospecha que la infección proviene del catéter venoso central o si el paciente cursa con sepsis. (7)

Todos los pacientes con neutropenia febril deben ser ingresados a una unidad hospitalaria para iniciar su abordaje diagnóstico y de tratamiento, sin importar que sean catalogados como bajo riesgo. Una vez que el paciente se confirma con un cuadro de bajo riesgo a las 24 horas de evolución, este podría ser tratado con la administración de antibióticos vía parenteral u oral en el hospital o incluso de forma ambulatoria. (7)

Para los pacientes con un cuadro de NFBR, se recomienda iniciar el tratamiento empírico igualmente con monoterapia, pero en este caso siendo de primera elección las cefalosporinas de tercera generación, principalmente ceftriaxona y cefotaxima de administración parenteral. (7)

El tratamiento empírico antiviral también se considera una opción cuando el paciente cursa con un cuadro compatible, por ejemplo, síntomas típicos de influenza o si se encuentra en meses de alta prevalencia, se puede iniciar tratamiento con oseltamivir. El inicio de un tratamiento con antifúngicos se puede

considerar si el paciente tiene alta sospecha de afectación por los mismos, sobre todo, cuando después de 72 horas se ha obtenido una evolución tórpida. (7, 17)

En cuanto a la evaluación del tratamiento instaurado, se recomienda se realice a las 48 horas si se trató de un episodio de bajo riesgo, y a las 72 horas si esté fue clasificado como de alto riesgo, la evaluación debe incluir el examen clínico, estudios de laboratorio y microbiológicos (que deberán ser repetidos si los tomados al principio fueron positivos o si la evolución del paciente es tórpida) y estudios moleculares para la identificación de virus como causa de infección. (7)

Con la segunda evaluación se pueden clasificar a los pacientes como aquellos que han tenido una evolución favorable o desfavorable, y con base a esto se normará la conducta a seguir. Si el paciente cursa con un episodio de alto riesgo, pero ha tenido una evolución favorable, se recomienda continuar con monoterapia y suspender, si es que se iniciaron, los antibióticos tipo glucopéptidos, carbapenémicos o aminoglucósidos. Si se cuenta con aislamiento en los hemocultivos de ingreso (aproximadamente 75% de hemocultivos pueden ser positivos a las 24 horas de su toma), se recomienda dirigir el tratamiento antibiótico con base a la susceptibilidad reportada en el mismo con fines de reducir el espectro, así mismo, se recomienda tomar nuevas muestras para su seguimiento hasta el resultado negativo. Si en el paciente se confirmó una infección viral, está indicada la suspensión de antibióticos. (7, 17)

Si el paciente tiene una evolución desfavorable con un cuadro de alto riesgo, se recomienda extender el tratamiento antibiótico considerando la cobertura contra bacilos Gram-negativos resistentes, cocos Gram-positivos y anaerobios, incluso extender estudios de laboratorio en búsqueda de una infección fúngica para iniciar el tratamiento oportuno. (7, 10, 11)

En los pacientes con cuadros de bajo riesgo y evolución favorable a las 24 horas de su ingreso hospitalario, y que cuentan con hemocultivos iniciales negativos, se puede dar el alta e iniciar manejo ambulatorio con antibióticos de administración vía oral, como amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, ciprofloxacino o cefixima, sin importar el estado de recuperación medular y tomando en consideración el núcleo familiar y cercanía a un centro hospitalario para garantizar un apego adecuado al tratamiento y acceso a la atención en salud en caso necesario. A su vez, si el

paciente ha cursado con mala evolución, se debe ajustar la terapia antibiótica con base a los resultados de un nuevo análisis de los datos clínicos del paciente y de estudios complementarios, igualmente, si se cuenta con aislamiento de algún microorganismo en los hemocultivos de ingreso, el tratamiento deberá ser dirigido a los hallazgos. (7, 20)

Para la suspensión del tratamiento (aunque la duración de este aún sigue siendo tema de discusión) en los pacientes de alto riesgo y que han tenido una evolución favorable en la evaluación de las 72 horas, que ya cuentan con recuperación medular, se han mantenido sin fiebre y con hemocultivos negativos, se recomienda completar al menos 7 días de tratamiento, con la opción de continuar el mismo de forma ambulatoria. Para aquellos en los que aún no hay indicios de recuperación medular, incluso se puede completar esquemas de 14 días. Actualmente, al no existir una recomendación clara para la duración del tratamiento, se ha optado por individualizar la duración con base a los microorganismos aislados y la evolución clínica. (7, 17, 19, 20, 21)

Si el paciente es de bajo riesgo con evolución favorable y se ha mantenido con evolución favorable tras 48 horas y con 24 horas sin fiebre, se recomienda la suspensión del tratamiento antibiótico empírico; en alguna literatura se toma en consideración los indicios de recuperación medular (en algunas partes definido como un RAN  $>500/\text{mm}^3$ ), pero al no existir un punto de corte que defina esta recuperación, no se puede recomendar utilizarlo como criterio de suspensión. Lo que sí se recomienda es la suspensión de antibióticos cuando se ha corroborado que la etiología del cuadro es viral. (7, 19, 20)

### **I.7 Hora dorada**

El tratamiento antibiótico oportuno es la piedra angular para el buen desenlace de los episodios de neutropenia febril, incluso, la IDSA recomienda administrar la terapia antibiótica en el menor tiempo posible desde que se ha documentado el inicio de la fiebre, sin embargo, la meta de un tiempo ideal para el inicio del tratamiento no está bien definida, pero en diversas fuentes se recomienda que el tiempo de esta acción sea menor a los 60 minutos. (17)

El retraso en el inicio de los antibióticos se relaciona con un aumento en el desarrollo de sepsis y otras complicaciones que elevan el riesgo de requerir

hospitalizaciones, incluidas las que se realizan a las unidades de terapia intensiva, que elevan la mortalidad de manera significativa, por lo que se ha introducido el término de “Hora dorada”, refiriéndose a la importancia del inicio de la antibioticoterapia empírica en un tiempo inferior a una hora, tomando el tiempo desde que el paciente ingresa a un triage hospitalaria hasta el inicio de la primera dosis de antibióticos. (16, 17, 24).

Actualmente existe una Colaborativa México en Alianza con St. Jude, la cual tiene como propósito mejorar la atención de los pacientes onco-hematológicos. Dicha alianza ha puesto énfasis en la importancia de la Hora dorada, poniendo en marcha programas que son evaluados periódicamente con la finalidad de garantizar que los pacientes que ingresan a un centro hospitalario por fiebre reciban la primera dosis de antibióticos en un tiempo igual o menor a 60 minutos. (25)

## **II. Hipótesis**

Al ser un estudio observacional - descriptivo no requiere de hipótesis

### **III. Objetivos**

#### **III.1 Objetivo general**

Determinar la frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con fiebre y neutropenia del HGR No. 2 “El Marqués”

#### **III.2 Objetivos específicos**

- \*Describir las características generales de los pacientes con cultivos positivos durante eventos de fiebre y neutropenia
- \*Conocer los microorganismos aislados en los cultivos de pacientes con fiebre y neutropenia
- \*Describir la susceptibilidad y patrones de resistencia de los microorganismos aislados en los cultivos de pacientes con fiebre y neutropenia

## **IV. Material y métodos**

### **IV.1 Tipo de investigación**

Estudio observacional, transversal descriptivo y retrospectivo

### **IV.2 Población**

Expedientes de pacientes con reportes de cultivos tomados en eventos de fiebre y neutropenia de los menores de 18 años atendidos en el OncoCREAN del HGR No. 2 “El Marqués” durante el periodo de marzo de 2022 a marzo de 2023.

### **IV.3 Muestra y tipo de muestreo**

Se realizó un muestreo por conveniencia, donde se calculó el tamaño de la muestra para una población finita, obteniendo un tamaño de muestra, la información se obtuvo directamente del expediente clínico.

### **IV.4 Criterios de selección**

-Criterios de inclusión

Expedientes de menores de 18 años atendidos en el servicio de OncoCREAN con reporte de cultivos tomados en eventos de fiebre y neutropenia.

-Criterios de eliminación

Expedientes incompletos

### **IV.5 Variables estudiadas**

Las variables que se incluyeron en el estudio son sexo, edad, diagnóstico, fase de tratamiento de quimioterapia, grado de neutropenia, cultivos, germen aislado en estudio de cultivo, tratamiento antibiótico profiláctico/empírico, tratamiento antibiótico dirigido.

### **IV.6 Técnicas e instrumentos**

Se realizó un formato de recolección de datos en formato Word, en el que se incluyeron las variables de estudio.

#### **IV.7 Procedimientos**

Posterior a la obtención de la aprobación por el comité de ética de investigación local el investigador acudir al servicio de OncoCREAN en un horario contrario al de sus actividades laborales, de lunes a viernes previa autorización de enseñanza del hospital sede para la recaudación de datos e integración de la base para su posterior análisis. Se procederá a la identificación y documentación de los resultados del reporte de cultivos en aquellos pacientes atendidos en el servicio que cumplen con los criterios de selección. La base de datos generada se integrará a través del programa Excel 2023 para su posterior análisis estadístico.

#### **IV.8 Análisis estadístico**

Se realizará un análisis estadístico en el programa SPSS (en la versión reciente disponible) utilizando frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.

#### **IV.9 Consideraciones éticas**

Este estudio considera los aspectos éticos en la declaración de Helsinki, en su última modificación por la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Apegándose a lo señalado en: los principios generales; los riesgos, costos y beneficios; los requisitos científicos y protocolos de investigación; los comités de investigación; la privacidad y confidencialidad.

Este estudio considera también los principios éticos básicos señalados en el Informe Belmont (1979) que sustentan toda la investigación con sujetos humanos: respeto por las personas, beneficencia y justicia. Así mismo este estudio considera los aspectos señalados en la Ley General de Salud (7 de febrero de 1984, última reforma DOF 12-07-2018) en su Título quinto, Investigación para la salud, Capítulo único: desarrollo de acciones que comprende la investigación para la salud (artículo 96); bases conforme a las cuales se debe desarrollar la investigación en seres humanos (artículo 100); y sanciones correspondientes que se hará acreedor quien realice investigación en seres humanos contraviniendo lo dispuesto en dicha Ley (artículo 101).

En este estudio se considera además el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (6 de enero de 1987, última reforma DOF 02-04-2014): Título segundo, de los aspectos éticos de investigación en seres humanos: o Capítulo I (Disposiciones comunes). Del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los seres humanos sujetos de estudio (Artículo 13); de las bases conforme a las cuales deberá desarrollarse la investigación realizada en seres humanos (artículo 14); y 29 de la protección de la privacidad del

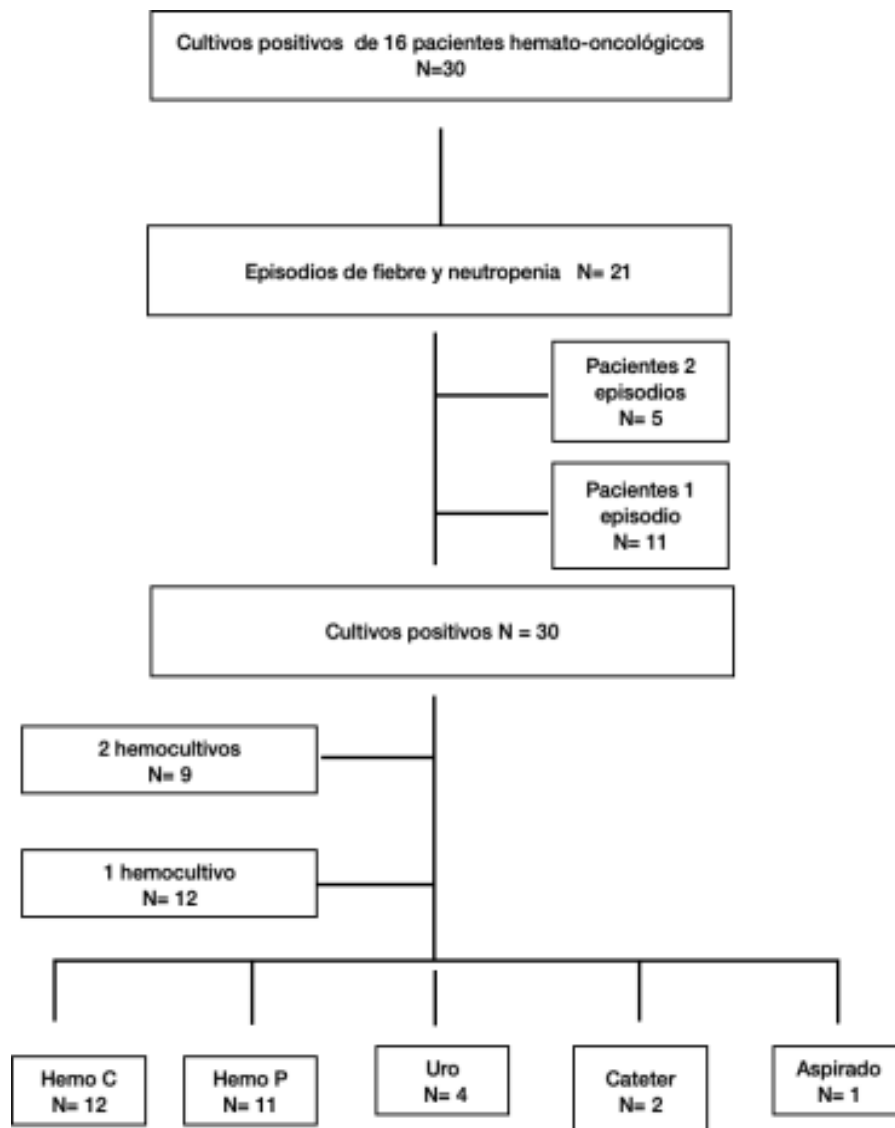
individuo en las investigaciones en seres humanos (artículo 16). En lo que respecta al riesgo de la investigación (artículo 17), el presente estudio se clasifica en la siguiente categoría: a) Investigación sin riesgo. Ya que se trata de investigación documental, de acuerdo con la normativa vigente se agrega carta de excepción del consentimiento informado.

De la Ejecución de la Investigación en las Instituciones de atención a la salud. o  
Capítulo único La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal (artículo 113), que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo (artículo 115), estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas (artículo 116), siendo el quién seleccione a los investigadores asociados (artículo 117), así como al personal técnico y de apoyo (artículo 118), teniendo la responsabilidad, al término de la ejecución de la investigación, de presentar al comité de investigación de la institución de atención a la salud un Informe técnico (artículo 119), pudiendo publicar informes parciales y finales del estudio (artículo 120). El presente protocolo se envía a revisión al CLIS y al CEI con sede en el Hospital General Regional No. 2 para su dictaminación. La información de los derechohabientes será manejada con confidencialidad y resguardada en las oficinas de la Coordinación de Educación de la Unidad hasta por 5 años con la finalidad de cumplir en las potenciales supervisiones de COFEPRIS y CONBIOÉTICA.

## VI. Resultados

Dieciséis pacientes con diagnóstico hemato-oncológico que estuvieron hospitalizados en el periodo comprendido de marzo 2022 a marzo 2023, presentaron veintiún episodios de fiebre y neutropenia y se obtuvieron 30 cultivos, en nueve de estos episodios se realizaron dos cultivos y en el resto de episodios fue cultivo único. Los hemocultivos centrales fueron los más frecuentes representando un 40%. (Figura 1)

**Figura 1. Flujograma de selección de pacientes con fiebre y neutropenia con cultivos positivos**



En la tabla 1 describimos que el predominio de cuadros de fiebre y neutropenia fue en el sexo masculino con un total de doce (75%). En cuanto al grupo etario se registró un predominio de adolescentes con ocho pacientes (50%). Respecto al diagnóstico de los pacientes el más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda con un total de 11 pacientes (68.75%), seguido de la Leucemia Mieloide Aguda con (25%) y solo un paciente con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Linfoblástico de células B (6.25%). La fase de tratamiento en la que se presentaron el 100% de cuadros de fiebre y neutropenia con cultivo positivo fue en la inducción a la remisión.

**Tabla 1.**  
**Características generales de 16 pacientes con fiebre y neutropenia con cultivos positivos**

| SEXO                       | N° | MUJER N= 4<br>(%) | N° | HOMBRE N= 12<br>(%) | TOTAL N= 16<br>N° (%) |
|----------------------------|----|-------------------|----|---------------------|-----------------------|
| <b>EDAD</b>                |    |                   |    |                     |                       |
| Preescolar                 | 1  | (6.25%)           | 3  | (18.75%)            | 4 (25%)               |
| Escolar                    | 0  | (0%)              | 4  | (25%)               | 4 (25%)               |
| Adolescente                | 3  | (18.75%)          | 5  | (31.25%)            | 8 (50%)               |
| Total                      | 4  | (25%)             | 12 | (75%)               | 16 (100%)             |
| <b>DIAGNÓSTICO</b>         |    |                   |    |                     |                       |
| LLA                        | 4  | (25%)             | 7  | (43.75%)            | 11 (68.75%)           |
| LMA                        | 0  | (0%)              | 4  | (25%)               | 4 (25%)               |
| Linfoma                    | 0  | (0%)              | 1  | (6.25%)             | 1 (6.25%)             |
| Total                      | 4  | (25%)             | 12 | (75%)               | 16 (100%)             |
| <b>FASE DE TRATAMIENTO</b> |    |                   |    |                     |                       |
| Inducción                  | 4  | (6.25%)           | 12 | (75%)               | 16 (100%)             |
| Consolidación              | 0  | (0%)              | 0  | (0%)                | 0 (0%)                |
| Mantenimiento              | 0  | (18.75%)          | 0  | (0%)                | 0 (0%)                |
| Total                      | 4  | (25%)             | 12 | (75%)               | 16 (100%)             |

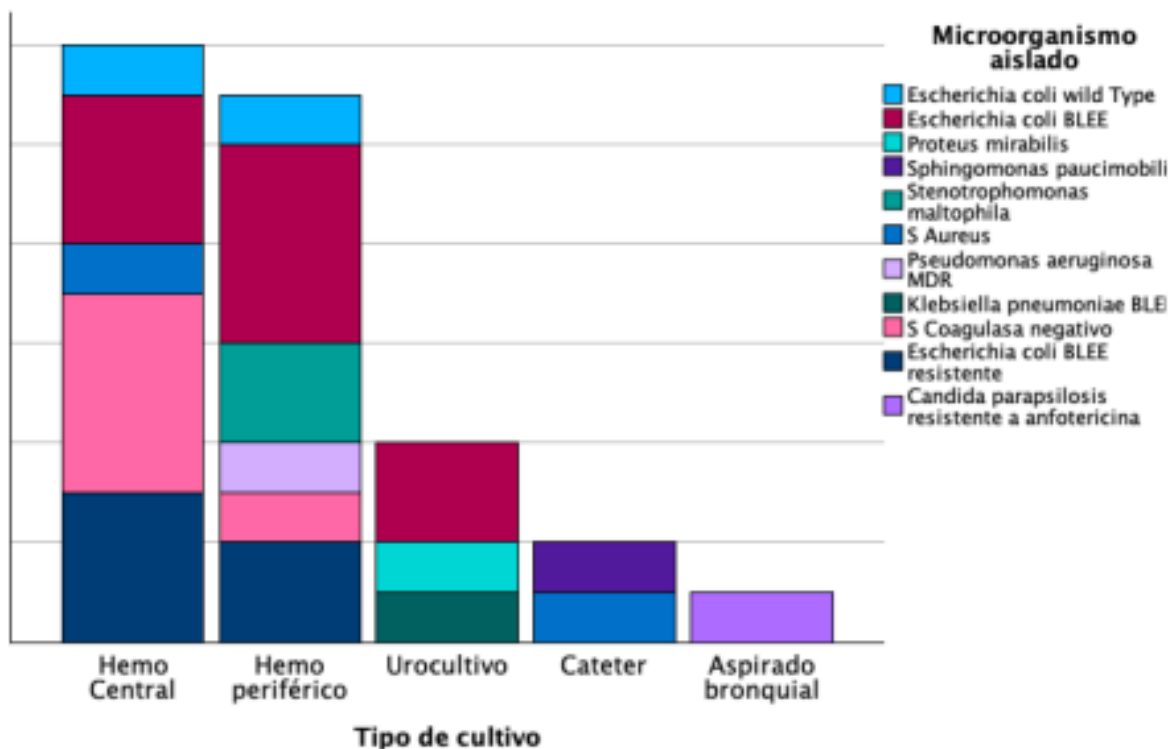
De los veintiún episodios de fiebre y neutropenia de los 16 pacientes analizados, el grado de neutropenia profunda fue el más frecuente en el 42.8%, seguido de la moderada en el 33.3% y finalmente el grado leve en el 23.8%. (Tabla 2)

**Tabla 2. Clasificación de neutropenia de 21 episodios de neutropenia febril**

| NEUTROPENIA      | N= 21 | (%)= 100% |
|------------------|-------|-----------|
| Leve             | 5     | (23.8%)   |
| Moderada         | 7     | (33.3%)   |
| Grave o Profunda | 9     | (42.8%)   |

El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* en el 53.4% de todos los cultivos, seguido de *Staphylococcus coagulasa negativo* en 16.7%, y en menor frecuencia *Stenotrophomonas maltophilia* y *Staphylococcus coagulasa negativo* con 6.7% de los reportes respectivamente, ocupando el último lugar los microorganismos: *Proteus mirabilis*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Klebsiella pneumoniae* BLEE y *Cándida parapsilosis* resistente a anfotericina con 3.3% cada uno. (Figura 2) (Tabla 3)

**Figura 2. Microorganismo aislado y tipo de cultivo**



Respecto a los reactantes de fase aguda, en ningún paciente se registró toma de pro calcitonina, y solo en un evento de fiebre y neutropenia los niveles de PCR, fue mayor a >90 mg/dL.

**TABLA 3. Microorganismo aislado**

| MICROORGANISMO                                         | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|--------------------------------------------------------|------------|------------|
| E. Coli Wild Type                                      | 2          | 6.7%       |
| E. Coli BLEE                                           | 9          | 30%        |
| E. Coli BLEE resistente a carbapenem + impermeabilidad | 5          | 16.7%      |
| Proteus mirabilis                                      | 1          | 3.3%       |
| Sphingomonas paucimobilis                              | 1          | 3.3%       |
| Stenotrophomonas maltophila                            | 2          | 6.7%       |
| S. Aureus                                              | 2          | 6.7%       |
| Pseudomonas aeruginosa MDR                             | 1          | 3.3%       |
| Klebsiella pneumoniae BLEE                             | 1          | 3.3%       |
| S. Coagulasa negativo                                  | 5          | 16.7%      |
| Candida parapsilosis resistente a anfotericina         | 1          | 3.3%       |

La resistencia y sensibilidad de E. coli, el microorganismo más frecuente, se describe en las tablas 4 Parte 1 y 2, observando que Amikacina, Fosfomicina y Nitrofurantoina fueron los antibióticos más sensibles en 15 de 16 antibiogramas, seguido de Meropenem y Moxifloxacino en 14 de 16 antibiogramas, y la mayor resistencia fue a amoxicilina (15/16), ampicilina/sulbactam (14/16) y cefepime (14/16).

**Tabla 4. Parte 1 de patrón de sensibilidad y resistencia para E. Coli**

| <b>E. Coli</b>       |              |             |            |
|----------------------|--------------|-------------|------------|
| Antibiotico          | Sensibilidad | Resistencia | Intermedio |
| Ampicilina           | 3            | 13          | -          |
| Ampicilina/Sulbactam | 1            | 14          | -          |
| Piperacilina         |              | 13          | -          |
| Cefalotina           | 4            | 12          | -          |
| Cefuroxima           | 5            | 10          | -          |
| Cefixima             | 13           |             | -          |
| Cefotaxima           | 4            | 12          | -          |
| Ceftazidima          | 4            | 12          | -          |
| Ceftriaxona          | 2            | 14          | -          |
| Cefepima             | 2            | 14          | -          |
| Ertapenem            | 7            | 9           | -          |
| Meropenem            | 14           | 2           | -          |
| Amikacina            | 15           | 1           | -          |

En relación a *Proteus mirabilis*, que se aisló en un solo cultivo, se observó sensibilidad a carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas.

Para *Stenotrophomonas maltophilia*, microorganismo aislado en 2 cultivos, únicamente se observó sensibilidad a trimetoprim con sulfametoxazol.

En cuanto a *S. Aureus*, aislado en 2 cultivos, la sensibilidad fue para Gentamicina, Linezolid, Vancomicina, Doxicilina, Tetraciclina y Tigeciclina

**Tabla 4. Parte 2 de patrón de sensibilidad y resistencia para E. Coli**

| <b>E. Coli</b>              |              |             |            |
|-----------------------------|--------------|-------------|------------|
| Antibiotico                 | Sensibilidad | Resistencia | Intermedio |
| Gentamicina                 | 13           | 3           | -          |
| Ciprofloxacino              | 6            | 10          | -          |
| Norfloxacino                | 9            | 7           | -          |
| Levofloxacino               | 13           | -           | -          |
| Moxifloxacino               | 14           | -           | -          |
| Minociclina                 | -            | 10          | -          |
| Tetraciclina                | -            | 9           | -          |
| Tigeciclina                 | 13           | -           | -          |
| Fosfomicina                 | 15           | -           | -          |
| Nitrofurantoina             | 15           | 1           | -          |
| Cloranfenicol               | 1            | -           | -          |
| Colistina                   | -            | 1           | -          |
| Trimetoprim/Sulfamextoxazol | 3            | 12          | -          |
| Amoxicilina                 | 1            | 15          | -          |

Pseudomonas aeruginosa se aisló únicamente en un cultivo y se observó sensibilidad para ceftazidima, cefepima, meropenem, amikacina y ciprofloxacino. Para Klebsiella pneumoniae solo se observó sensibilidad para carbapenémicos y aminoglucósidos.

En el caso de *Sphingomonas paucimobilis*, S. Coagulasa negativo y *Cándida parapsilosis* no se reportaron antibiogramas.

El tratamiento empírico inicial que se instauró de primera instancia en todos los eventos de fiebre y neutropenia fue una cefalosporina más aminoglucósido, reportándose 18 (85.7%) casos la combinación de ceftazidima/amikacina y en tres cefepime/amikacina (14.2%). Respecto al tratamiento definitivo, se modificó a meropenem en 10/21 (47.6%) y se mantuvo la combinación de ceftazidima/amikacina en 7/21 (33.3%). (Tabla 5 y 6)

**TABLA 5. Tratamiento empírico instaurado en 21 eventos de fiebre y neutropenia**

| TRATAMIENTO           | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-----------------------|------------|------------|
| Ceftazidima/Amikacina | 18         | 85.7%      |
| Cefepime/Amikacina    | 3          | 14.2%      |

**TABLA 6. Tratamiento definitivo instaurado en 21 eventos de fiebre y neutropenia**

| TRATAMIENTO           | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|-----------------------|------------|------------|
| Ceftazidima/Amikacina | 7          | 33.3%      |
| Meropenem             | 10         | 47.6%      |
| TMP/SMX               | 2          | 9.5%       |
| Cefepime/Amikacina    | 1          | 4.7%       |
| Meropenem/Vancomicina | 1          | 4.7%       |

## **VII. Discusión**

En este estudio se encontró un predominio de pacientes del género masculino con diagnóstico de cáncer con un total de 12 (75%) casos coincidiendo con lo reportado por las estadísticas del Globocan 2020 donde se reporta que el sexo masculino es el más afectado. En cuanto a la etapa de la vida del paciente nuestro estudio encontró que los adolescentes fueron los más afectados con un total de 8 (50%) casos a diferencia de lo mencionado por el Globocan 2020 donde se reporta una mayor incidencia en pacientes menores de 5 años, sin embargo, en nuestro país si se reporta en el segundo lugar de los países con más casos de cáncer en niños y adolescentes, incluso con registros del RCNA 2020 que reportan a los adolescentes con la mayor tasa de mortalidad (3,4,5, 6)

Los cánceres más frecuentes hasta los 19 años son: leucemias, seguido de los tumores del SNC y linfomas no Hodgkin (3, 5, 6). En nuestro estudio se encontró una correlación con esta información pues se reportaron 15 (94.3%) casos de leucemias, de los cuales 11 (68.8%) fueron LLA y 4 (25.5%) se reportaron de LMA y solo 1 (6.3%) como Linfoma no Hodgkin.

Respecto al criterio de fiebre se consideró la definición según la ASCO y NCCN de fiebre sostenida  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  por lo menos una hora (7), criterio con el cual cumplieron el total de los pacientes incluidos en este estudio. En cuanto a la neutropenia se clasificó con base a los criterios de la OMS en leve, moderada y grave o profunda, encontrando un predominio para la forma grave o profunda en el 42.8% de los casos, seguido de la moderada 33.3% y en último lugar la forma leve en el 23.8%.

Generalmente, los episodios de fiebre y neutropenia, ocurren hasta en el 5-30% de los pacientes con tumores sólidos, siendo más frecuentes hasta en el 80% de los pacientes con neoplasias malignas hematopoyéticas (10, 14, 21), dato que coincide con los resultados de nuestro estudio, pues hubo un predominio de enfermedades hematopoyéticas.

La mortalidad de los pacientes con fiebre y neutropenia con tratamiento se reporta hasta en un 4-20%, siendo mayor hasta en un 70% en aquellos que no recibieron un

tratamiento oportuno (10, 11, 20), en nuestro estudio se observaron 3 defunciones que representa el 18.7%, coincidiendo con la literatura puesto que todos los casos recibieron tratamiento empírico. La mayoría de los pacientes con neutropenia y que presentan fiebre, generalmente son secundarios a una causa infecciosa que puede ser manifiesta u oculta, y según el centro hospitalario varían los microorganismos causantes de estas infecciones, no encontrando el microorganismo causal hasta en el 78% de los casos. Sin embargo, los principales implicados son las bacterias gram-negativas como *Escherichia coli* o *Klebsiella*. (9, 10, 18). En nuestro estudio de los 30 cultivos que se analizaron se encontró que el microorganismo más frecuentemente aislado fue la *Escherichia coli* (53.4%), coincidiendo con lo reportado en la literatura. Así mismo existe un estudio realizado en CMNSXXI donde se reportó una frecuencia del 72% de bacilos grama-negativos, aunque en este estudio el más frecuente fue *Klebsiella* (22%) (27)

En cuanto a la actuación en los episodios de fiebre y neutropenia, el paciente debe ser atendido en una unidad hospitalaria para iniciar el abordaje diagnóstico y tratamiento. Se deberían obtener al menos 2 hemocultivos de preferencia uno de vía periférica y otro de algún dispositivo vascular central previo al inicio del tratamiento puesto que se ha observado un mayor rendimiento y mayor probabilidad de aislamiento de microorganismos causales. (7, 16, 17) En nuestro estudio de los 30 cultivos que se analizaron 12 (40%) fueron hemocultivos centrales, seguido de los hemocultivos periféricos 11 (36.7%), y en menor frecuencia los urocultivos 4 (13.3%), cultivo de catéter 2 (6.7%) y aspirado bronquial 1 (3.3%).

Se ha visto que nivel de PCR >90mg/dL se relacionan con complicaciones infecciosas graves, además de ser un marcador útil para evaluar la respuesta al tratamiento instaurado. (11) En el estudio no se observó ningún caso con algún resultado mayor a esta referencia.

Los niños con neutropenia pueden cursar con fiebre como el único signo de una infección activa, por lo que cualquier niño con neutropenia febril se debe iniciar un tratamiento empírico, independientemente de la clínica que esté presente e incluso sin tener un foco de infección evidente. (9,21) Siempre se debe tener en consideración la

epidemiología de cada hospital para la elección del esquema de antibioticoterapia empírico para asegurar la cobertura de los microorganismos que frecuentemente afectan a la población. (7, 15, 17) Por la alta asociación de infecciones en niños con fiebre y neutropenia por microorganismos gram-negativos, el tratamiento empírico debe incluir anti bióticos dirigidos contra los mismos, se ha recomendado iniciar con antibioticoterapia en monoterapia. (18, 20, 21) La terapia doble está recomendada contra bacilos Gram negativos en los pacientes que cursan con sepsis o en aquellos en qué se sospecha podrían estar afectados por microorganismos resistentes, han tenido evolución desfavorable o que se encuentran inestables (7, 21).

En este estudio se observó que el tratamiento empírico que se instauró con mayor frecuencia fue la combinación de una cefalosporina más aminoglucósido, reportándose 18 (85.7%) casos la combinación de ceftazidima/amikacina y cefepime/amikacina en 3 (14.2%). Respecto al tratamiento definitivo, en la tabla 8 se observa que en 7 (33.3%) se mantuvo a combinación de ceftazidima/amikacina, en 10 (47.6%) el antibiótico fue meropenem, en 1 (4.7%) la combinación de meropenem/vancomicina y cefepime/amikacina, en 2 (9.5%) se realizó el cambio a trimetoprim/sulfametoxazol.

## **VII. Conclusiones**

-El microorganismo que se aisló con mayor frecuencia en los pacientes con fiebre y neutropenia en el servicio de OncoCREAN del Hospital General Regional No. 2 “El Marqués” fue la *Escherichia coli* (53.4%), coincidiendo con lo reportado en la literatura.

-Nuestro país se reporta en el segundo lugar de los países con más casos de cáncer en niños y adolescentes, lo que conlleva a que pacientes en edades pediátricas requieran tratamiento de quimioterapia y a su vez se vea incrementado el riesgo de padecer cuadros de neutropenia febril.

-Se requiere conocer la epidemiología de cada centro hospitalario que da atención a niños con algún diagnóstico hemato-oncológico y que presentan episodios de fiebre y neutropenia para poder iniciar un tratamiento empírico oportuno con base a los microorganismos que con mayor frecuencia se aíslan para disminuir la morbimortalidad de esta entidad.

-Colaborativas como la de México en Alianza con St. Jude mejoran la atención de los pacientes onco-hematológicos. Puesto que se ponen en marcha programas como la “Hora dorada”, que son evaluados periódicamente con la finalidad de garantizar que los pacientes que ingresan a un centro hospitalario por fiebre reciban la primera dosis de antibióticos en un tiempo igual o menor a 60 minutos.

-La toma de cultivos en los pacientes que ingresan con episodios de fiebre y neutropenia permiten aislar los microorganismos causales y de esta forma dirigir la terapéutica con antibióticos, además de que nos permiten conocer la epidemiología de nuestro centro hospitalario, por lo que se deben seguir las recomendaciones de las guías vigentes y realizar los estudios complementarios necesarios.

-Se debe considerar la introducción de estudios en búsqueda de virus puesto que estos están cobrando gran importancia como agentes causales, se ha documentado que hasta en el 60% de los casos son responsables de la infección.

-Se requiere de estudios en el futuro para conocer los cambios que se puedan presentar en la microbiología dentro de nuestro hospital.

-La capacitación del personal que entra en contacto con los pacientes pediátricos que ingresan a nuestra unidad con episodios de fiebre y neutropenia es primordial para brindar una atención oportuna y conocer el actuar en estas situaciones para que de esta forma disminuya la morbimortalidad relacionada con estos episodios.

## **VIII. Propuestas**

A través de los resultados de este estudio corroboramos lo descrito con la literatura respecto al microorganismo que se aísla con mayor frecuencia en los pacientes con fiebre y neutropenia, partiendo de este punto, con la formación ahora obtenida, se podrá instaurar una terapéutica rápida y eficaz en nuestros pacientes.

Se propone continuar analizando en el futuro a esta población para determinar cambios en las frecuencias de los microorganismos que se encuentran mayormente aislados en los pacientes de nuestro hospital, con fines de seguir contribuyendo a la mejora en la atención de estos episodios.

Así mismo promover la capacitación continua del personal en contacto con los pacientes en la unidad del OncoCREAN de nuestro hospital, compartir la información de este estudio y que pueda ser utilizada de la mejor forma en pro de los pacientes.

## IX. Bibliografía

1. ¿Qué es el cáncer? (s. f.). Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#definicion-del-cancer>
2. World Health Organization: WHO. (2022). Cancer. [www.who.int. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer)
3. World Health Organization: WHO. (2020). All cancers. [www.who.int. https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf)
4. World Health Organization: WHO. (2020). Number of new cases in 2020. [www.who.int https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf)
5. La Salud De La Infancia Y Adolescencia, C. N. P. (s. f.). Cáncer infantil en México. [gob.mx. https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956](https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956)
6. Guía de Detección Temprana y Referencia Correcta y Oportuna ante la Sospecha de Cáncer en la Infancia y la Adolescencia 2022. <https://www.gob.mx/salud/censia/articulos/guia-de-deteccion-temprana-y-referencia-correcta-y-oportuna-ante-la-sospecha-de-cancer-en-la-infancia-y-la-adolescencia-2022?idiom=es>
7. Santolaya, M. E., Contardo, V., Torres, J. P., López-Medina, E., Rosanova, M. T., Álvarez, A. M., Gutiérrez, V., Claverie, X., Rabello, M., Zubieta, M., Álvarez-Olmos, M. I., Camacho, G., Perez, P., Mariño, C., Garcés, C., Coronell, W., López, P., Gómez, S. M., Epelbaum, C., . . . Nava-Ruiz, E. A. (2021). Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. *Revista Chilena De Infectologia*, 38(6), 857-909. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182021000600857>
8. Maldonado, S. I. C., Bermúdez, C. D., Enciso, L., Gómez-Rincón, J. C., Castillo, J. S., Sánchez, R., Ballesteros, M., Buitrago, G., Gamboa, Ó., Acosta, S., Rivas-Pinedo, P., Quevedo, R., Arroyo, C. P., & Díaz, J. A. S. (2014). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años Con neutropenia febril Posquimioterapia de alto riesgo. *Revista Colombiana de Cancerología*, 18(4), 186-196.

<https://doi.org/10.1016/jrccan.2014.06.002>

9. Kebudi, R., & Kızılocak, H. (2018). Febrile neutropenia in Children with cancer: Approach to diagnosis and treatment. *Current Pediatric Reviews*, 14(3), 204-209. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180508121625>

10. Zimmer, A., & Freifeld, A. G. (2019). Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice*, 15(1), 19-24. <https://doi.org/10.1200/jop.18.00269>

11. Cennamo, F., Masetti, R., Largo, P., Argentiero, A., Pession, A., & Esposito, S. (2021). Update on febrile neutropenia in pediatric oncological patients undergoing chemotherapy. *Children (Basel)*, 8(12), 1086. <https://doi.org/10.3390/children8121086>

12. Lehrnbecher, T. (2019). Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Current Opinion in Pediatrics*, 31(1), 35-40. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000708>

13. Boccia, R. V., Glaspy, J. A., Crawford, J., & Aapro, M. (2022). Chemotherapy-Induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: a beast of burden that needs to be tamed? *Oncologist*, 27(8), 625-636. <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac074>

14. Thowinson-Hernández, M. C., & Hernández-Martínez, A. (2019). Neutropenia febril inducida por quimioterapia e infecciones asociadas: una revisión de la literatura. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 18(4). <https://doi.org/10.24875/j.gamo.19000296>

15. Mongkolrattanothai, K., & Bard, J. D. (2019). Sepsis in children with febrile neutropenia. *The journal of applied laboratory medicine*, 3(4), 530-533. <https://doi.org/10.1373/jalm.2018.028142>

16. Boeriu, E., Borda, A., Vulcanescu, D. D., Sarbu, V., Arghirescu, S., Ciorica, O., Bratosin, F., Marincu, I., & Horhat, F. G. (2022). Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients—A Systematic Review. *Diagnostics*, 12(8), 1800. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081800>

17. Morgan, J. E., Phillips, B., Haeusler, G. M., & Chisholm, J. (2021). Optimising antimicrobial selection and duration in the treatment of febrile neutropenia in children. *Infect*

tion and Drug Resistance, Volume 14, 1283-1293. <https://doi.org/10.2147/idr.s238567>

18. Alali, M., David, M. Z., Danziger-Isakov, L., Elmuti, L., Bhagat, P., & Bartlett, A. H. (2020). Pediatric febrile neutropenia: change in etiology of bacteremia, empiric choice of therapy and clinical outcomes. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*, 42(6), e445-e451. <https://doi.org/10.1097/mph.0000000000001814>

19. Meena, J. P., & Gupta, A. (2021). Shorter duration of antibiotics in Low-Risk febrile neutropenia in children with malignancy. *Indian Journal of Pediatrics*, 88(3), 217-218. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03654-9>

20. Davis, K., & Wilson, S. (2020). Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatrics and Child Health*, 30(3), 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2019.12.002>

21. Schmidt-Hieber, M., Teschner, D., Maschmeyer, G., & Schalk, E. (2019). Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 17(12), 983-995. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1573670>

22. Stern, A., Carrara, E., Bitterman, R., Yahav, D., Leibovici, L., & Paul, M. (2019). Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *The Cochrane library*, 2019(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012184.pub2>

23. Ornelas-Sánchez, M., Nuño-Vázquez, L., Loera-Reyna, A., Torres-Reyes, D., Rivera-Gómez, R., Sánchez, A., Romano, M., González, M., Caniza, M., & Aristizabal, P. (2018). The “Golden Hour”: a capacity-building initiative to decrease life-threatening complications related to neutropenic fever in patients with hematologic malignancies in low and middle-income countries. *Blood Advances*, 2(Supplement\_1), 63-66. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018gs112240>

24. Barroso Sánchez, Gustavo, Quintero Sierra, Yamilé, & Rivas Cruz, Yoel Carlos. (2020). Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 36(4), e1285. Epub 01 de diciembre de 2020. Recuperado en 07 de octubre de 2023, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892020000400002&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400002&lng=es&tlng=es).

25. González, M., Aristizabal, P., Loera-Reyna, A., Torres, D., Ornelas-Sánchez, M., Nuño-Vázquez, L., Aguilera, M., Sánchez, A., Romano, M., Rivera-Gómez, R., Relyea, G., Friedrich, P., & Caniza, M. (2021). The Golden Hour: Sustainability and clinical outcomes of adequate time to antibiotic administration in children with cancer and febrile neutropenia in northwestern Mexico. *JCO global oncology*, 7, 659-670. <https://doi.org/10.1200/go.20.00578>
26. Maldonado, M. E., Acuña, M., Álvarez, A. M. A., Avilés, C. L., De La Maza, V., Salgado, C., Tordecilla, J., Varas, M., Venegas, M., Villarroel, M., Zubieta, M., & Santolaya, M. E. (2018). Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en cinco hospitales de Santiago, Chile, período 2012-2015. *Revista Chilena De Infectología*, 35(2), 140-146. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000200140>
27. Rosales, J. G. V., Muñoz, M. G., Rodríguez, R. F., García, G. H., Santos, F. S., & Novales, M. G. M. (2006). Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que cuentan con dispositivos vasculares y su evolución clínica. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*, 26(3), 66-71. <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2006/ei063b.pdf>
28. Cortés, J. A., Cuervo, S. I., Arroyo, P., & Quevedo, R. (2003). Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Revista Colombiana de Cancerología*, 7(4), 5-11. <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/download/644/45>

## X.Anexos

### X.1 Carta de excepción del consentimiento informado

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b><br>SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL |
| <b>Excepción a la carta de consentimiento informado</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                               |
| <b>HOSPITAL GENERAL REGIONAL NUM. 2 QUERÉTARO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                               |
| Fecha: 18 Octubre 2023                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                               |
| <b>SOLICITUD AL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION</b><br><b>EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                               |
| <p>Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de <b>HOSPITAL GENERAL REGIONAL NUM. 2 QUERÉTARO</b> Que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación " Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con fiebre y neutropenia del HGR No. 2 "El Marqués", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:</p>                               |                                                                               |
| <ul style="list-style-type: none"><li>a) Edad del paciente</li><li>b) Sexo</li><li>c) Diagnóstico</li><li>d) Fase el tratamiento de quimioterapia</li><li>e) Tratamiento de quimioterapia</li><li>f) Acceso venoso</li><li>g) Grado de neutropenia</li><li>h) Temperatura</li><li>i) Duración de la fiebre</li><li>j) Recuento de neutrófilos absolutos al ingreso</li><li>k) Duración de la neutropenia</li><li>l) Tipo de cultivo</li><li>m) Germen aislado</li><li>n) Tratamiento antibiotico empirico y dirigido</li><li>o) Duracion del tratamiento</li><li>p) Dias de estancia hospitalaria</li></ul> |                                                                               |



**Excepción a la carta de consentimiento informado**

**MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo título del protocolo propuesto cuyo propósito es producto comprometido (tesis, artículo, cartel, presentación, etc.)

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre y firma: Dra. Araceli Tlatelpa Jiménez

Categoría contractual: Médica Intensivista Pediatra, Hospital General Regional número 2 "El Marqués" en Querétaro

Investigador(a) Responsable

## X.2 Hoja de recolección de datos

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                          |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p align="center"><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO<br/>SOCIAL HOSPITAL GENERAL REGIONAL<br/>NO.2<br/>“EL MARQUÉS”<br/>DELEGACIÓN ESTATAL QUERÉTARO</b></p> <p align="center"><b>HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS, Protocolo de investigación<br/>“Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con fiebre<br/>y neutropenia del HGR No. 2 “El Marqués”</b></p> |                                                                                                                          |            |
| Folio:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                          |            |
| Nombre del paciente:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                          |            |
| Edad:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                          |            |
| Sexo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Femenino:                                                                                                                | Masculino: |
| Diagnóstico<br>hemato<br>oncológico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                          |            |
| Diagnósticos adicionales                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                          |            |
| Tratamiento de<br>quimioterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                          |            |
| Fase de tratamiento<br>de quimioterapia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Inducción a la remisión O<br>Consolidación O<br>Mantenimiento O                                                          |            |
| Días posteriores a QT<br>en que presenta fiebre<br>y neutropenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                          |            |
| Fiebre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                          |            |
| Duración de la fiebre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                          |            |
| Grado de neutropenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Leve (1000-500 mm <sup>3</sup> ) O<br>Moderada (499-100 mm <sup>3</sup> ) O<br>Grave o profunda (<99 mm <sup>3</sup> ) O |            |
| Duración de neutropenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                          |            |

|                                             |                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reactantes de fase aguda</b>             | PCR _____<br>PCT _____                                                                                                                                         |
| <b>Tipo de cultivo</b>                      | Hemocultivo central O<br>Hemocultivo periférico O<br>Urocultivo O<br>Cultivo de catéter O<br>Cultivo de herida quirúrgica O<br>Cultivo de aspirado bronquial O |
| <b>Germen aislado en estudio de cultivo</b> |                                                                                                                                                                |
| <b>Antibiograma</b>                         |                                                                                                                                                                |
| <b>Tratamiento antibiótico empírico</b>     |                                                                                                                                                                |
| <b>Tratamiento antibiótico dirigido</b>     |                                                                                                                                                                |
| <b>Días de estancia intrahospitalaria</b>   |                                                                                                                                                                |

### XI.3 Carta de no inconveniencia



GOBIERNO DE  
MÉXICO



Delegación Estatal Querétaro  
Secretaría de Protección Médica  
Hospital General Regional No. 2  
Coordinación de Educación e Investigación en Salud

Hospital General Regional No. 2 El Marqués  
Servicio de Pediatría

El Marqués, Querétaro, 18 de Octubre de 2023

#### CARTA DE NO INCONVENIENCIA

**Comité Local de Investigación en salud 2201**  
**Comité de Ética e Investigación del HGR 1**

En mi carácter de Director general del Hospital General Regional no.2 El Marqués, Dr. Aldo Enriquez Osorio, declaro que no tengo inconveniente en que se lleve a cabo en esta unidad, el protocolo de investigación con título "Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con fiebre y neutropenia del HGR No. 2 "El Marqués" que será realizado por la Dra. Araceli Tlatelpa Jimenez como investigador responsable en caso de que sea aprobado por ambos comités de evaluación.

A su vez, hago mención de que esta unidad cuenta con la infraestructura necesaria, recurso financiero y personal capacitado para atender cualquier evento adverso que se presente durante la realización del protocolo autorizado.

Sin otro particular, reciba con el presente un saludo cordial

Atentamente:

Dr. Aldo Enriquez Osorio  
Director del Hospital General Regional no 2 El Marqués  
OOAD, estatal en Querétaro

Elaboró: Dra. Araceli Tlatelpa Jimenez - Médico No Familiar

## X.4 Registro de SIRELCIS

14/12/23, 9:28 SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



SECRETARÍA DE SALUD

**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud (CLIS)  
H. D. A. LOCAL N.º 1

Registro COPIROS 30-01-33-004-038  
Registro COPIROS/COPIROS 33-01-001-0000000

Fecha: Aprobado, 14 de diciembre de 2023

**Médico (a) Anaeli Tzucel Jimenez**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificar, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con Enter y neutropenia del HON No. 2 "El Marqués"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **POSITIVO**.

Número de Registro Institucional

8-2023-2201-179

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

ATTESTANTE

  
**ULISES NAVARRETE SILVA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2201

Nombre

**IMSS**  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## X.4 Antiplagio



 Panel de control

 Documentos 

 Gestionar documentos

 Buscar documentos

 Google Drive

 Compartido 

 Comprar créditos

 Cuenta 

 Asistencia 

### Informe

Título: Frecuencia de microorganismos aislados en

Semejanza de las frases:  por encima de 80%  entro

 Editar

 Imprimir

 Compartir

**Semejanza:**  
6.4%

**Riesgo:** bajo

**Semejanza max.:** 9.5%

página 1

6.4%

Título: Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con fiebre y neutropenia del HGR No. 2 "El Marqués"

Título: Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes con fiebre y neutropenia del HGR No. 2 "El Marqués"

Antecedentes: Las infecciones diagnosticadas en pacientes con cáncer son una preocupación importante en pediatría, ya que el sistema inmunológico de estos pacientes tiende a debilitarse por lo que son más susceptibles a las infecciones, estas pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero son más comunes en pacientes que tienen un recuento bajo de glóbulos blancos y neutropenia febril.