



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
DR. IGNACIO MORONES PRIETO
SAN LUIS POTOSÍ

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Pediatría

**PATRÓN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LOS
HEMOCULTIVOS DE LOS PACIENTES HEMATOLÓGICOS-
ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS CON FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD IGNACIO MORONES
PRIETO ENTRE EL 2023-2024**

Dra. Selene Saavedra Vázquez

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Héctor Aguirre Alvarado

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. Abel Salazar Martínez

Febrero 2026



HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD
DR. IGNACIO MORONES PRIETO
SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Pediatría
Patrón de resistencia antimicrobiana en los hemocultivos de los pacientes hematológicos-oncológicos pediátricos con fiebre y neutropenia en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ignacio Morones Prieto entre el 2023-2024

Selene Saavedra Vázquez

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Héctor Aguirre Alvarado

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. Abel Salazar Martínez

SINODALES

Dra. María Susana Juárez Tobias
Presidente

Dr. Eduardo Roberto Caballero Lugo
Sinodal

Dr. Juan José Ortiz Zamudio
Sinodal

Dr. Alejandro Villanueva Arredondo
Sinodal suplente



Febrero 2026 Patrón de resistencia antimicrobiana en los hemocultivos de los pacientes hematológicos-oncológicos pediátricos con fiebre y neutropenia en el hospital regional de alta especialidad Ignacio Morones Prieto entre el 2023-2024 © 2026 Por Selene Saavedra Vázquez se distribuye bajo Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Para ver una copia de esta licencia, visite <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Resumen.

Objetivo: Determinar el patrón de resistencia antimicrobiana en los hemocultivos de pacientes hematológicos-oncológicos pediátricos con fiebre y neutropenia en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto durante el periodo 2023-2024.

Material y métodos: Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que incluyó expedientes de pacientes pediátricos (1 mes a 126 meses) con patología hemato-oncológica y neutropenia febril. Se revisaron expedientes con hemocultivos y antibiogramas del laboratorio. Se aplicó estadística descriptiva; las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y frecuencias, y las cuantitativas en media o mediana según su distribución.

Resultados: De 343 hemocultivos recolectados, el 13% (n=46) presentó desarrollo microbiológico. Se identificó un marcado predominio de bacterias Gram-negativas (77.7%), seguidas de Gram-positivos (11.1%) y hongos (11.1%). El diagnóstico más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda (37.7%) y el dispositivo invasivo predominante fue el catéter venoso central. Microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* mostraron una sensibilidad de apenas el 50% al cefepime, mientras que *Escherichia coli* BLEE positiva presentó resistencia a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos. La mortalidad registrada fue del 13.33%, con una asociación significativa a la neutropenia severa.

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de bacterias Gram-negativas, lo que sugiere la necesidad de priorizar coberturas contra enterobacterias en el manejo empírico inicial. *Klebsiella pneumoniae* ha presentado una sensibilidad del 50% con cefepime, en caso del desarrollo de esta bacteria y la no mejoría clínica del paciente, considerar el uso de otro antibiótico de amplio espectro. Sin embargo, la resistencia en otras bacterias no se ha demostrado por lo que se puede seguir implementando el protocolo empírico de Hora Dorada. Resulta imperativo fortalecer la capacitación del personal en técnicas de muestreo para optimizar el diagnóstico y reducir la contaminación de cultivos.

Palabras clave: Fiebre y neutropenia, resistencia antimicrobiana, pacientes hematológicos-oncológicos pediátricos.

ÍNDICE

	Página
Resumen	1
Índice	2
Lista de cuadros	4
Lista de figuras	5
Lista de abreviaturas	6
Lista de definiciones	7
Dedicatorias	8
Reconocimientos	8
Antecedentes	9
Justificación	18
Hipótesis	19
Objetivos	19
Sujetos y métodos	20
Análisis estadístico	27
Ética	28
Resultados	29
Discusión	37
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	39
Conclusiones	40
Bibliografía	41

Anexo 1: Carta de autorización por el comité académico.....	44
Anexo 2: carta compromiso de confidencialidad.	45
Anexo 3. Registro de protocolo de investigación.....	46
Anexo 4. Aprobación por el Comité de Ética e Investigación.....	47
Anexo 5. Aprobación del Comité de Investigación	48

LISTA DE CUADROS

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

Tabla 2. Resultado microbiológico de los hemocultivos.

Tabla 3. Hemocultivos asociados a uso de dispositivos invasivos.

Tabla 4. Resultados de evolución clínica de acuerdo con los resultados de los microorganismos.

Tabla 5. Relación de microorganismos y la resistencia de antibióticos.

LISTA DE FIGURAS

Gráfica 1. Análisis de contingencia de hemocultivo por uso previo de antibióticos

Gráfica 2. Mortalidad asociada a neutropenia

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **FN:** Fiebre y neutropenia.
- **LLA:** Leucemia linfoblástica aguda
- **LMA:** Leucemia mieloide aguda
- **ADN:** ácido desoxirribonucleico
- **BLEE:** beta lactamasa de espectro extendido.
- **CVC:** catéter venoso central.
- **HRAE IMP:** Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
- **HIM:** Hospital Infantil de México.
- **CMI:** Concentración mínima inhibitoria
- **SAMR:** Staphylococcus aureus resistente a meticilina
- **CDC:** Center for Disease Control and Prevention

LISTA DE DEFINICIONES

- **Resistencia antimicrobiana:** Capacidad de los microorganismos, en especial las bacterias, de resistir o hacerse tolerantes a fármacos quimioterapéuticos, antimicrobianos o antibióticos. Esta resistencia puede ser adquirida a través de mutación génica o ADN extraño en plásmidos transmisibles
- **Neutropenia febril:** Fiebre acompañada de una reducción significativa en el número de neutrófilos.
- **Mutidrogo-resistente:** microorganismo que presenta resistencia adquirida in vitro a más de un fármaco antibacteriano.

Dedicatorias

Agradecimientos

A Dios, por ser mi guía y fortaleza en cada paso de este camino, brindándome la sabiduría y la perseverancia necesarias para concluir esta meta.

A mis padres, por su amor infinito y su apoyo incondicional. Gracias por creer en mí incluso cuando yo no lo hacía; este logro es tanto suyo como mío.

Al Dr. Héctor Aguirre Alvarado, mi director de tesis, por su voto de confianza, su paciencia y por compartir conmigo su invaluable conocimiento. Su guía fue fundamental para dar forma a este proyecto.

Al Dr. Abel Salazar Martínez, mi asesor metodológico, por su rigor y claridad, los cuales fueron la brújula que permitió llevar esta investigación a buen puerto.

A mis colaboradoras, la Dra. Yadira Sánchez Moreno y la Dra. Cecilia Correa, por su disposición, sus valiosas aportaciones y por enriquecer este trabajo con su experiencia y profesionalismo.

Antecedentes.

Generalidades.

Las neoplasias pediátricas comprenden un espectro heterogéneo de enfermedades genéticas y biológicas caracterizadas por una proliferación celular anárquica, con capacidad de invasión tisular y diseminación sistémica (1,2). A diferencia de los tumores en adultos, las neoplasias infantiles presentan periodos de latencia breves, tasas de crecimiento dinámicas y una respuesta generalmente más favorable a regímenes de quimioterapia intensiva (2,3).

En el contexto epidemiológico de México, el cáncer infantil constituye la segunda causa de mortalidad en la población de 5 a 14 años, siendo superada únicamente por los accidentes (3). Existe una disparidad significativa en las tasas de supervivencia global: mientras que en países de ingresos altos esta cifra oscila entre el 80% y 85%, en México se estima que la supervivencia se sitúa entre el 56% y el 60% (3,4).

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa el diagnóstico más prevalente en la oncología pediátrica mexicana, abarcando más del 50% de los casos totales, cifra notablemente superior al 30-33% observado en series internacionales (5). Debido a la intensidad de los protocolos de tratamiento, que incluyen agentes citotóxicos mielosupresores, estos pacientes presentan una vulnerabilidad intrínseca a complicaciones graves, principalmente secundarias a la reducción crítica de la cuenta de neutrófilos (5,6).

Fiebre y neutropenia.

El síndrome de fiebre y neutropenia se define como la cuenta de neutrófilos menor de 500 o menor de 1000 neutrófilos/ml que se espere que disminuyan en las siguientes 48 horas. La fiebre es la toma de temperatura mayor o igual de 38.3 °C tomada de manera oral, o una temperatura mayor o igual de 38°C con duración de una hora. (6,7)

En el paciente oncológico, la neutropenia no es el único factor de riesgo. La quimioterapia induce la disrupción de las barreras anatómicas, como la mucositis del tracto gastrointestinal, que facilita la traslocación bacteriana desde la microbiota endógena hacia el torrente sanguíneo (8,9). La ausencia de una respuesta inflamatoria adecuada debido a la escasez de polimorfonucleares puede enmascarar signos físicos de infección, siendo la fiebre, en muchas ocasiones, el único indicio de una sepsis inminente.(7)

En los pacientes hematológicos, el síndrome de fiebre y neutropenia es una emergencia oncológica frecuente y con alto riesgo de mortalidad, motivo por el cual se han establecido directrices en que la toma de hemocultivos es necesario para la identificación de patógenos y la administración adecuada de tratamiento antimicrobiano de acuerdo a la sensibilidad y resistencia. (7,8)

En el ámbito local, es escasa la información sobre el comportamiento de la resistencia antimicrobiana en hemocultivos de pacientes con fiebre y neutropenia, especialmente en hospitales públicos. Esta carencia de datos dificulta el diseño de protocolos de manejo empírico adecuados y actualizados. Por ello, estudios que caractericen la flora bacteriana

y su perfil de sensibilidad en este grupo de pacientes son fundamentales para orientar el tratamiento inicial y reducir complicaciones graves. (8)

La neutropenia febril es una complicación frecuente de la quimioterapia, pero con las estrategias actuales de tratamiento, la mortalidad en niños y adolescentes con neutropenia febril es inferior al 5%. La hospitalización prolongada y la administración intravenosa inadecuada de antibióticos pueden ocasionar efectos adversos. (8,9)

Hora Dorada.

El concepto de "Hora Dorada" surge de la necesidad crítica de administrar la primera dosis de antibiótico de amplio espectro en un lapso no mayor a 60 minutos tras la llegada del paciente al servicio de urgencias o la detección de la fiebre (10). Este intervalo es determinante para detener la progresión de la cascada inflamatoria y reducir la incidencia de choque séptico.

Iniciativas globales lideradas por instituciones como St. Jude Children's Research Hospital, a través de la 1ª Colaborativa MAS Hora Dorada, han demostrado que el cumplimiento de este estándar en hospitales públicos mexicanos (alcanzando hasta un 73.3% de apego) impacta directamente en la reducción de la mortalidad a corto plazo y mejora el pronóstico de supervivencia a largo plazo (10).

Resistencia antimicrobiana.

1. Definición y Conceptualización

La resistencia antimicrobiana se define, en un sentido amplio, como la capacidad biológica que adquieren los microorganismos (bacterias, hongos, virus o parásitos) para resistir los efectos de un fármaco que anteriormente era eficaz para inhibir su crecimiento o causar su muerte. Desde una perspectiva clínica y microbiológica, la RAM ocurre cuando un microorganismo deja de ser afectado por una concentración de agente antimicrobiano que es alcanzable de manera segura en el suero del paciente utilizando las dosis terapéuticas estándar.(11)

Este fenómeno no es estático, sino un proceso evolutivo dinámico. El Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana y el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio establecen "puntos de corte" basados en la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). La CMI es la concentración más baja de un antibiótico que impide el crecimiento visible de una bacteria en condiciones de laboratorio. Cuando la CMI de una cepa bacteriana específica supera los umbrales establecidos para el éxito terapéutico, se clasifica como Resistente (11,12).

Es fundamental distinguir que la resistencia puede manifestarse de tres formas principales en el entorno hospitalario:

- **Multirresistencia:** Se define como la falta de susceptibilidad a, al menos, un agente en tres o más categorías de antimicrobianos.
- **Resistencia Extendida:** Cuando el microorganismo es sensible únicamente a una o dos categorías de antibióticos disponibles.
- **Panresistencia:** Representa el escenario más crítico, donde el patógeno presenta resistencia a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos probadas.

En el contexto del paciente oncológico pediátrico, la definición de resistencia adquiere una relevancia vital. Debido a que estos pacientes cursan con una neutropenia severa, el sistema inmunitario no puede colaborar en la depuración del patógeno. Por lo tanto, la resistencia no solo implica que el antibiótico "no funcione" en el laboratorio, sino que permite la proliferación bacteriana descontrolada, lo que conduce rápidamente a la disfunción orgánica, el choque séptico y, finalmente, la muerte en un lapso de tiempo muy breve si no se realiza un ajuste terapéutico basado en el perfil de sensibilidad. (13)

Además, la resistencia debe entenderse como un fenómeno de selección natural acelerado por la presión antropogénica. El uso recurrente de ciclos de antibióticos profilácticos o empíricos en las unidades de oncología actúa como un filtro selectivo: elimina a las bacterias sensibles (flora comensal) y permite que los nichos ecológicos sean ocupados por cepas resistentes, las cuales pueden persistir en el microbioma del paciente o en el ambiente hospitalario, convirtiéndose en reservorios de genes de resistencia que pueden ser transferidos a otros patógenos. (13,14)

2. Mecanismos de Adquisición de la Resistencia Bacteriana

La capacidad de las bacterias para evadir la acción de los antimicrobianos no es un evento estático, sino un proceso evolutivo altamente eficiente. Genéticamente, la resistencia se clasifica en dos grandes categorías: la resistencia natural o intrínseca y la resistencia adquirida. (15)

Resistencia intrínseca es una característica estructural o funcional compartida por todos los miembros de una misma especie bacteriana, independientemente de su exposición previa a los antibióticos. Se considera una propiedad vertical y predecible. Este tipo de resistencia puede deberse a:

- **Ausencia del sitio diana:** El microorganismo carece de la molécula o el receptor sobre el cual actúa el fármaco.
- **Impermeabilidad natural:** La estructura de la pared celular impide la entrada del antibiótico. Un ejemplo clásico es la resistencia de los bacilos Gram-negativos a la Vancomicina, debido a que el gran tamaño de esta molécula le impide atravesar las porinas de la membrana externa.

- Bombas de eflujo constitutivas: Algunas bacterias poseen sistemas de transporte que expulsan activamente ciertos compuestos químicos antes de que alcancen concentraciones terapéuticas intracelulares.

Resistencia adquirida es el mecanismo de mayor relevancia clínica en el ámbito hospitalario, ya que implica que una bacteria originalmente sensible se vuelve resistente. Este cambio ocurre mediante dos vías principales: la mutación genética y la transferencia horizontal de genes (THG). (15,16)

Mutaciones cromosómicas:

Ocurren de forma espontánea durante la replicación del ADN bacteriano. Aunque la frecuencia de mutación es baja, la rápida tasa de reproducción bacteriana y la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos permiten que estas variantes se vuelvan predominantes. Una mutación puede alterar el sitio de unión del antibiótico (como ocurre con la resistencia a quinolonas por cambios en la ADN girasa) o disminuir la expresión de porinas. (17,18)

Transferencia horizontal de genes:

Es el mecanismo más agresivo, ya que permite que la resistencia se propague no solo a la descendencia (transmisión vertical), sino entre bacterias de diferentes especies que coexisten en el mismo nicho (como la microbiota intestinal del paciente oncológico). Existen tres procesos fundamentales:

1. Conjugación: Es el mecanismo más frecuente en la diseminación de la multiresistencia en Gram-negativos (*E. coli*, *Klebsiella*). Requiere contacto físico directo entre una célula donante y una receptora a través de un "pili" sexual. El material genético transferido suele ser un plásmido (ADN extracromosómico), que a menudo transporta múltiples genes de resistencia simultáneamente, dando origen a las cepas multidrogorresistentes.
2. Transformación: Ocurre cuando una bacteria capta fragmentos de ADN libre presentes en el medio ambiente, procedentes de otras bacterias que han muerto y se han lisado. La bacteria receptora incorpora este ADN a su propio genoma, adquiriendo nuevas capacidades.
3. Transducción: El vehículo de transferencia es un virus bacteriófago. El virus, al infectar a una bacteria resistente, puede empaquetar accidentalmente genes de resistencia en su cápside y transmitirlos a la siguiente bacteria que infecte. (17,18)

Elementos Genéticos Móviles: Integrones y Transposones

Más allá de los plásmidos, existen estructuras como los transposones que pueden moverse de un plásmido al cromosoma o viceversa. Mención especial merecen los integrones, que son sistemas de captura de genes que permiten a la bacteria "coleccionar" diversos casetes de genes de resistencia. (18)

En el paciente hemato-oncológico, este intercambio genético es constante. La exposición a cefalosporinas o carbapenémicos actúa como un "filtro" que elimina a las bacterias competidoras sensibles, dejando el campo libre para que aquellas bacterias que han

adquirido estos elementos genéticos móviles colonicen al paciente, convirtiéndose en la causa de sepsis difícil de tratar. (19)

3. Mecanismos Bioquímicos de Resistencia Bacteriana

Desde una perspectiva funcional, los mecanismos bioquímicos representan la ejecución fenotípica de las instrucciones genéticas previamente adquiridas por la bacteria. Estos mecanismos permiten que el microorganismo neutralice al antibiótico antes de que este pueda ejercer su efecto bactericida o bacteriostático. (20) Se clasifican en cuatro estrategias principales:

Inactivación Enzimática.

Es el mecanismo más relevante en la patología hemato-oncológica, particularmente en los bacilos Gram-negativos. La bacteria produce enzimas capaces de degradar o modificar químicamente el antibiótico, dejándolo inactivo. (20,21)

- **Betalactamasas:** Son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico (estructura central de penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos).
- **Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE):** Estas enzimas confieren resistencia a casi todas las cefalosporinas (incluyendo el Cefepime).
- **Carbapenemasas:** Representan el nivel máximo de resistencia enzimática. La presencia de estas enzimas explica por qué algunos de tus pacientes no respondieron al Meropenem.
- **Enzimas Modificadoras de Aminoglucósidos:** Estas enzimas (acetiltransferasas, nucleotidiltransferasas y fosfotransferasas) añaden grupos químicos a la molécula del antibiótico (como la Amikacina o Gentamicina), impidiendo que se una al ribosoma bacteriano.

Modificación del Sitio Diana.

La bacteria altera la estructura molecular de la molécula sobre la cual debe actuar el antibiótico. Al cambiar la conformación del sitio de unión, el fármaco no puede "encajar" ni reconocer su objetivo, aunque el antibiótico esté presente en concentraciones adecuadas. (21,22)

Alteración de la Permeabilidad.

En los bacilos Gram-negativos, el antibiótico debe atravesar la membrana externa a través de canales proteicos llamados porinas. La bacteria puede reducir la expresión de estas porinas o sintetizar porinas con canales más estrechos, limitando o bloqueando por completo la entrada del fármaco al espacio periplásmico. Este mecanismo es muy frecuente en *Pseudomonas aeruginosa* y suele actuar de manera sinérgica con las betalactamasas para potenciar la resistencia. (20,21)

4. Factores que Favorecen la Resistencia en el Paciente Oncológico

La emergencia de resistencia antimicrobiana en la población pediátrica con cáncer no es un evento fortuito, sino el resultado de una interacción compleja entre el huésped comprometido, la presión farmacológica y el entorno hospitalario. (22)

El factor determinante más relevante es la exposición repetida a antibióticos de amplio espectro. En oncología pediátrica, el uso de esquemas empíricos prolongados y ciclos recurrentes de profilaxis genera una presión selectiva constante. (22,23)

Eliminación de la flora comensal: Los antibióticos eliminan las bacterias sensibles que normalmente compiten por nutrientes y espacio en el microbioma del paciente. Las bacterias que poseen mecanismos de resistencia previos (ya sea por mutación o adquisición de plásmidos) proliferan sin competencia, convirtiéndose en la flora dominante. Este fenómeno explica por qué, en tu estudio, el 100% de los pacientes con cultivos positivos tenían antecedentes de uso de antibióticos. (23,24)

Alteración del Microbioma y Barreras Anatómicas.

La quimioterapia no es selectiva para células tumorales; afecta también a las células de rápida división del epitelio gastrointestinal, causando mucositis.

- Traslocación bacteriana: La integridad de la mucosa intestinal actúa como una barrera física. Su ruptura permite que las bacterias resistentes que han colonizado el intestino pasen directamente al torrente sanguíneo.
- Disbiosis: El desequilibrio en el microbioma intestinal (disbiosis) provocado por la quimioterapia y los antibióticos favorece la expansión de patógenos oportunistas como *Enterococcus* spp. y enterobacterias productoras de BLEE, las cuales son responsables de las bacteriemias de origen endógeno. (24,25)

Dispositivos Vasculares y Formación de Biopelículas.

El paciente oncológico requiere accesos venosos de larga duración (CVC, catéter puerto). Estos dispositivos actúan como una superficie inerte donde las bacterias pueden adherirse y formar biopelículas. El biofilm es una matriz de exopolisacáridos que funciona como un "escudo", impidiendo que el antibiótico penetre en concentraciones terapéuticas. Además, las bacterias dentro del biofilm entran en un estado metabólico lento, lo que las hace menos susceptibles a los fármacos que actúan sobre la síntesis de pared celular o el metabolismo activo. (25)

Estancia Hospitalaria Prolongada y Transmisión Horizontal.

Las unidades de oncología pediátrica son entornos de alta complejidad donde la estancia hospitalaria suele ser prolongada y recurrente.

- Reservorios hospitalarios: El ambiente (superficies, equipos médicos) y, en ocasiones, el contacto con el personal de salud pueden actuar como vehículos para la transmisión de cepas nosocomiales multirresistentes.
- Intercambio genético: La proximidad física de pacientes colonizados con diferentes cepas aumenta la probabilidad de transferencia horizontal de genes

entre bacterias, potenciando la aparición de patógenos con perfiles de resistencia cada vez más complejos (26)

Intensidad del Régimen de Inmunosupresión.

La duración y profundidad de la neutropenia están directamente correlacionadas con el riesgo de infecciones por gérmenes resistentes. A mayor tiempo de neutropenia, mayor es la probabilidad de que el paciente requiera múltiples líneas de antibióticos, cerrando un círculo vicioso de infección-tratamiento-resistencia-reinfección. En este estado, el paciente depende exclusivamente del efecto bactericida del fármaco, ya que su sistema inmune no puede eliminar ni siquiera a las bacterias con resistencia parcial. (25,26)

5. Principales Patógenos Resistentes en Oncología Pediátrica: Perspectiva Global y Regional

La ecología microbiana en las unidades de oncología pediátrica ha experimentado una transición epidemiológica notable en las últimas dos décadas. Mientras que en los años 90 predominaban los cocos Gram-positivos, actualmente asistimos a un resurgimiento crítico de los bacilos Gram-negativos multirresistentes (27).

Panorama en el Resto del Mundo.

En países desarrollados (Estados Unidos, Europa y Japón), aunque la incidencia de bacterias Gram-negativas ha aumentado, el control de infecciones ha permitido mantener una prevalencia significativa de bacterias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) y *Enterococcus* resistente a vancomicina (27,28).

Situación en Latinoamérica

Latinoamérica se ha convertido en un epicentro de resistencia antimicrobiana, caracterizado por una alta diseminación de mecanismos de resistencia enzimática.

- Gram-negativos: Estudios en Brasil, Argentina y Colombia reportan una prevalencia de bacterias Gram-negativas en hemocultivos superior al 60%. El problema central es la diseminación de la carbapenemasa (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase), que ha pasado de ser un brote hospitalario a ser endémica en muchas unidades de cuidados intensivos y oncología pediátrica (29)
- Factores contribuyentes: La sobrepoblación hospitalaria, el acceso limitado a antibióticos de nueva generación y la falta de programas robustos de administración de antibióticos han acelerado este proceso en la región. (29,30)

Epidemiología en México

En México, la situación es particularmente compleja debido a la alta carga de enfermedad por Leucemia Linfoblástica Aguda. Los datos nacionales muestran una divergencia importante con las guías internacionales.

- *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*: Son los patógenos más frecuentemente aislados. Reportes de instituciones de tercer nivel en la Ciudad de México y Monterrey señalan que hasta el 60-80% de los aislamientos de *E. coli* son

productores de BLEE. Esto invalida el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación como monoterapia en muchos centros. (30)

- El desafío de la *Pseudomonas aeruginosa*: Este patógeno sigue siendo una de las principales causas de mortalidad por choque séptico en el paciente neutropénico mexicano. Su capacidad para combinar múltiples mecanismos la hace extremadamente difícil de tratar con los esquemas habituales de Ceftazidima o Cefepime (31,32).
- Resistencia a Carbapenémicos: En años recientes, se ha documentado un incremento en la detección de metalo-betalactamasas en hospitales pediátricos públicos. (32)

6. Impacto en la Morbilidad y Supervivencia Clínica

El efecto clínico más directo de la RAM es el fracaso terapéutico inicial. En un paciente con neutropenia febril, cada hora de retraso en la administración de un antibiótico efectivo incrementa exponencialmente el riesgo de progresión a choque séptico y falla orgánica múltiple.

- Mortalidad Atribuible: Estudios internacionales han demostrado que las infecciones por bacterias multirresistentes (MDR) pueden duplicar o triplicar la tasa de mortalidad en comparación con infecciones causadas por cepas sensibles. En México, como se observa en tu estudio, la mortalidad se concentra en pacientes con neutropenia severa y aislamiento de gérmenes con mecanismos de resistencia avanzados, como *E. coli* BLEE y *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos.
- Toxicidad por Terapias de Rescate: Ante la resistencia a fármacos de primera línea (como el Cefepime), los médicos se ven obligados a utilizar antibióticos de "reserva" o de última línea, como la Colistina, los aminoglucósidos en dosis altas o la Anfotericina B deoxicolato. Estos fármacos presentan un perfil de toxicidad significativamente mayor, provocando daño renal agudo, ototoxicidad o desequilibrios electrolíticos que complican aún más el estado del niño con cáncer. (33)

Prolongación de la Estancia Hospitalaria.

La resistencia bacteriana actúa como un factor multiplicador de los días de hospitalización. Un episodio de neutropenia febril causado por un germen sensible suele resolverse en un promedio de 5 a 7 días. Sin embargo, ante un patógeno MDR:

- Se requiere tiempo adicional para la identificación microbiológica y el ajuste del antibiograma.
- Las complicaciones secundarias (neumonías, abscesos, colitis neutropénica) requieren periodos prolongados de tratamiento intravenoso.
- Impacto en el tratamiento oncológico: El retraso en el alta hospitalaria y la debilidad física post-infecciosa obligan a diferir los ciclos de quimioterapia programados. Este retraso en el tratamiento de la enfermedad de base aumenta

significativamente el riesgo de recaída oncológica, disminuyendo las probabilidades de curación definitiva de la leucemia o tumor sólido. (33,34)

4.6.4 Impacto Psicosocial y Calidad de Vida

Finalmente, no se debe ignorar el impacto en el núcleo familiar. Las estancias hospitalarias prolongadas debido a infecciones resistentes provocan ausentismo laboral de los padres, inestabilidad económica y un desgaste emocional profundo en el niño. El aislamiento físico necesario para prevenir la propagación de bacterias MDR puede generar ansiedad y sentimientos de soledad en el paciente pediátrico, afectando su bienestar integral y su resiliencia ante el tratamiento oncológico. (35,36)

Justificación.

La fiebre y la neutropenia en pacientes pediátricos representan una emergencia oncológica, dado el alto riesgo de infecciones graves y potencialmente mortales en esta población inmunocomprometida. La identificación oportuna del agente infeccioso y su perfil de resistencia antimicrobiana es crucial para guiar el tratamiento empírico inicial y mejorar los desenlaces clínicos.

En los últimos años, la resistencia antimicrobiana ha aumentado significativamente, lo que representa un desafío para el manejo de estas infecciones. Sin embargo, en muchos centros hospitalarios no se cuenta con datos actualizados sobre la frecuencia y los patrones de resistencia de los microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia. Esto dificulta la elección adecuada de antibióticos y puede contribuir a un aumento en la morbilidad, el uso inadecuado de antimicrobianos y la estancia hospitalaria prolongada.

Por lo tanto, este estudio busca determinar la frecuencia de resistencia antimicrobiana en los hemocultivos de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia, con el objetivo de generar evidencia que ayude a optimizar el uso de antibióticos y mejorar las estrategias de tratamiento empírico en esta población vulnerable. La información obtenida permitirá a los profesionales de la salud tomar decisiones más informadas, reducir el impacto de la resistencia antimicrobiana y contribuir al desarrollo de protocolos clínicos más eficaces.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es el patrón de resistencia antimicrobiana en los hemocultivos de los pacientes hematológicos-oncológicos pediátricos con fiebre y neutropenia en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ignacio Morones Prieto entre el 2023-2024?

Hipótesis.

No requiere hipótesis por ser un estudio retrospectivo, transversal y observacional.

Objetivos.

- **Objetivo general:**

Determinar patrón de resistencia antimicrobiana en los hemocultivos de los pacientes hematológicos-oncológicos pediátricos con fiebre y neutropenia en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto, entre el 2023 y 2024.

- **Objetivos específicos:**

Analizar los patrones de resistencia antimicrobiana de los microorganismos aislados en los hemocultivos de estos pacientes.

Identificar hemocultivos patológicos de pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia con patología hemato-oncológica en el Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto, entre el 2023 y 2024.

- **Objetivos secundarios.**

Describir la relación entre la resistencia antimicrobiana y variables clínicas.

Determinación de la respuesta clínica al tratamiento que se evaluará mediante la evolución clínica reportada en el expediente, con “respuesta favorable” si hay mejoría de síntomas, negativización del hemocultivo, y ausencia de fiebre en 48-72 horas.

Evaluar el tipo de germen más frecuente aislado en hemocultivos en Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto.

Valorar la mortalidad en los pacientes que cursan con síndrome de Fiebre y neutropenia.

Medir la frecuencia de hemocultivos positivos.

Diseño del estudio.

Tipo de estudio: Descriptivo, transversal y retrospectivo.

Universo de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos con patología hematológica u oncológica con fiebre y neutropenia, de entre 1 mes hasta los 17 años 11 meses de edad, atendidos en el 2023 y 2024 en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Dr. Ignacio Morones Prieto” (HRAE IMP).

Criterios de selección:

- **Inclusión:**

Expedientes de pacientes pediátricos de 1 mes hasta 17 años 11 meses de edad con tumoración sólida o hematológica, y con neutropenia febril inducida por quimioterapia.

Pacientes con neutropenia febril que cuenten con hemocultivo (central y/o periférico) al momento del diagnóstico previo al inicio del tratamiento antibiótico.

Expediente clínico con la información completa para el estudio de las variables de interés.

- **Eliminación:**

No aplica.

Variables en el estudio.

- **Variables de interés:** Resistencia antimicrobiana, tipo de microorganismo, Respuesta clínica al tratamiento antibiótico, uso de dispositivos invasivos, uso previo de antibiótico, estancia intrahospitalaria, edad del paciente, sexo, diagnóstico hematológico subyacente, Neutropenia, complicaciones asociadas a la infección, mortalidad asociada a infección.

Cuadro de Variables de interés:

Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Resistencia antimicrobiana	Presencia de uno o más microorganismos aislados en hemocultivos que muestran resistencia in vitro a uno o más grupos de antimicrobianos, de acuerdo con los resultados del antibiograma	- Sensible - Intermedio - Resistente	No aplica	Cualitativa ordinal
Tipo de microorganismo	Se obtendrá a través del resultado del cultivo de sangre. Se registrará el nombre del microorganismo reportado en el hemocultivo positivo.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida spp.</i> , etc.	No aplica	Cualitativa nominal
Respuesta clínica al tratamiento antibiótico	Se evaluará mediante la evolución clínica reportada en el expediente: se considerará "respuesta favorable" si hay mejoría de síntomas, negativización del hemocultivo, y ausencia de fiebre en	- Respuesta clínica favorable - Respuesta clínica no favorable - No evaluable (opcional, si hay datos incompletos)	No aplica	Cualitativa nominal

	48-72 horas. Se considerará “respuesta no favorable” si persiste la fiebre, hay deterioro clínico, o se requiere cambio de esquema antibiótico.			
Uso previo de antibiótico	Se considerará como “uso previo” si el paciente recibió antibióticos dentro de las 72 horas previas a la toma del hemocultivo, según expediente médico.	- Sí - No	No aplica	Cualitativa nominal dicotómica
Dispositivos invasivos	Se registrará la presencia o ausencia de cualquier dispositivo invasivo durante la hospitalización, previo al hemocultivo. Se considerará “sí” si el paciente tenía al menos un dispositivo invasivo instalado. Catéter venoso central, catéter puerto, otros catéteres, sonda urinaria, válvula de derivación ventrículo peritoneal.	-Sí -No	No aplica	Cualitativa nominal dicotómica
Estancia intrahospitalaria	Se medirá en días, desde la fecha de ingreso hasta la fecha de egreso del paciente, registrada en el expediente clínico.	1 a 30	Días	Cuantitativa continua

Edad	Se obtendrá del expediente clínico del paciente, registrada en meses según corresponda. Para análisis estadístico puede considerarse como variable continua o agruparse por rangos etarios.	1- 216	meses	Cuantitativa continua
Sexo	Se registrará según el sexo biológico asignado al nacimiento, identificado como masculino o femenino.	- Masculino - Femenino	No aplica	Cualitativa nominal dicotómica
Diagnóstico hemato-oncológico	Se identificará a partir del expediente clínico. Se registrará el diagnóstico médico confirmado	- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) - Leucemia mieloide aguda (LMA) - Linfoma - Tumores sólidos - Otros	No aplica	Cualitativa nominal
Neutropenia	Se define como neutropenia cuando el recuento absoluto de neutrófilos es menor a 1,500 células/mm ³ .	- Leve: RAN 1,000 – 1,500 células/mm ³ - Moderada: RAN 500 – 999 células/mm ³ - Severa: RAN < 500 células/mm ³ - Muy grave: RAN <100 células/mm ³	Células por milímetro cúbico (células/mm ³)	Cualitativa ordinal (grados)
Complicaciones asociadas a la infección	Se documentarán a partir del expediente clínico las complicaciones presentadas durante el episodio infeccioso.	-SI: Bacteriemia, sepsis, choque séptico, neumonía,	No aplica	Cualitativa nominal dicotómica

	Se registrará la presencia o ausencia de complicaciones, y el tipo si aplica.	infecciones fúngicas invasivas, colitis neutropénica, infecciones urinarias, meningitis, infección de piel o tejidos blandos -NO		
Mortalidad	Se registrará si el paciente falleció durante la hospitalización, según constancia en el expediente clínico. Se considerará "Sí" si hubo defunción, "No" si el paciente egresó con vida.	-Sí -No	No aplica	Cualitativa nominal dicotómica

Tipo de muestreo.

Cálculo del tamaño de la muestra.

Por ser el estudio en un periodo determinado de tiempo, el cálculo de muestreo es por conveniencia, siendo un estudio retrospectivo a 2 años.

Se incluyó al total de la población que cumplan los criterios de selección en 2023-2024.

Pregunta PICO

Paciente	Intervención	Comparación	Resultado
Pediátrico con fiebre y neutropenia	No aplica	No aplica	Frecuencia de resistencia antimicrobiana en hemocultivos

Cuadro de Descriptores:

Palabra clave	Decs	Sinónimos	Mesh	Synonyms	Definition
1.	Farmacorresistencia Microbiana	Resistencia Microbiana a Antibióticos Resistencia a Antibióticos Resistencia a las Drogas Antimicrobianas			Capacidad de los microorganismos, en especial las bacterias, de resistir o hacerse tolerantes a fármacos quimioterapéuticos, antimicrobianos o antibióticos. Esta resistencia puede ser adquirida a través de mutación génica o ADN extraño en plásmidos transmisibles (FACTORES R).
2.	Neutropenia Febril				Fiebre acompañada de una reducción significativa en el número de NEUTRÓFILOS

3.			Drug Resistance, Microbial		The ability of microorganisms, especially bacteria, to resist or to become tolerant to chemotherapeutic agents, antimicrobial agents, or antibiotics. This resistance may be acquired through gene mutation or foreign DNA in transmissible plasmids (R FACTORS).
4.			Febrile Neutropenia		Fever accompanied by a significant reduction in the number of NEUTROPHILS.

Fuente de información	Estrategia de búsqueda	Límites	Filtros (título, resumen, criterios de selección)	Total
PubMed	Neutropenia Febril) AND Farmacorresistencia Microbiana	5 años Humanos Español Inglés	Estudio observacional 5 años	90
BVS	(Neutropenia Febril) AND (Farmacorresistencia Microbiana)	5 años Humanos Español Inglés	Estudio observacional 5 años	1
SPRINGER LINK	Drug Resistance, Microbial AND	5 años Humanos Español Inglés	Article Research article Review article	80

	Febrile Neutropenia		Medicine and public health Oncology Infectious diseases Hematology Pediatrics	
--	------------------------	--	---	--

Plan de trabajo

1. Aprobado el protocolo, se acudirá al Departamento de Atención Hospitalaria del HRAE para la identificación de los expedientes de pacientes con diagnóstico de fiebre y neutropenia (2023 a 2024).
2. Se revisará el diario de hemocultivo de laboratorio del 2023 y 2024, de donde se obtendrá el nombre del paciente, registro, microorganismo aislado y antibiograma. Base datos del archivo del hospital.
3. Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos entre 1 mes a 17 años 11 meses de edad hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Regional de Alta Especialidad "Dr. Ignacio Morones Prieto" 2023 - 2024.
4. Se realizará una base de datos del archivo del con las variables mencionadas y se analizarán mediante JMP statistics y software R programa.
5. Se redactarán los resultados, discusión y conclusiones y posteriormente se presentará el trabajo de investigación al comité académico de la especialidad.

Análisis estadístico.

Se realizará en JMP statistics y software R programa. Las variables cualitativas se reportarán en frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se les realizará prueba de normalidad con la prueba de Shapiro Wilk y se reportarán según su distribución en medias y desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos. No se realizará comparación con otro grupo.

Aspectos éticos.

Investigación sin riesgo: La presente investigación se clasificó como una investigación sin riesgo. Esto se debe a que se trató de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, basado en la revisión de expedientes clínicos y resultados de hemocultivos previamente obtenidos en el curso habitual de la atención médica. Asimismo, se protegió la confidencialidad y anonimato de la información mediante la codificación de los datos, de tal manera que no se pueda identificar directa ni indirectamente a los participantes. No se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participarán en el estudio, el estudio se adhiere estrictamente a los principios éticos de la investigación en seres humanos, conforme a la Declaración de Helsinki (versión 2013, revisión 2024) y la norma mexicana aplicable. (38,39)

El estudio fue aprobado por el Comité Académico del postgrado, y se sometió a evaluación por el Comité de Investigación y el Comité de Ética de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto.

Resultados

En un periodo en el Hospital Regional de Alta especialidad Dr. Ignacio Morones Prieto, entre el 2023 y 2024 se incluyeron los resultados de los hemocultivos realizados a pacientes con neutropenia y fiebre.

Características demográficas y clínicas.

De los episodios registrados, el 50.7% (n=179) correspondió al sexo femenino y el 49.3% (n=169) al masculino. La edad promedio fue de 84 meses (rango: 8 a 216 meses). Respecto a la estancia intrahospitalaria, se observó una media de 19 días (rango: 3 a 60 días).

La patología hematológica más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda (37.7%), seguida de tumores sólidos (33.3%), leucemia mieloide aguda (11.1%), linfoma de Hodgkin (2.2%) y otros tumores (2.2%) **Tabla 1.**

Tabla 1. Características demográficas y clínicas.

Característica	Valor / Frecuencia	Porcentaje (%)
Edad (meses)		
Mediana (Rango)	84 (8 - 216)	N/A
Sexo		
Masculino	169	49.3%
Femenino	174	50.7%
Diagnóstico Oncológico		
Leucemia Linfoblástica Aguda	129	37.7%
Tumores Sólidos	114	33.3%
Leucemia mieloide aguda	38	11.1%
Linfoma de Hodking	8	2.2%
Otros tumores	8	2.2%
Estancia intrahospitalaria (días)		
Mediana (Rango)	19 (3 - 60)	N/A

Factores de Riesgo y Dispositivos Invasivos

Se identificó que el 19% de los pacientes contaban con uso previo de antibiótico. Cabe destacar que, en el total de los hemocultivos con aislamiento positivo, el 100% de los pacientes refería exposición previa a antimicrobianos (Gráfico 1).

En relación con el uso de dispositivos invasivos, el 28.8% de los eventos contaba con uno o más dispositivos, siendo el más frecuente el catéter venoso central, seguido del catéter puerto (Tabla 2).

Gráfico 1. Análisis de contingencia de hemocultivo por uso previo de antibióticos.

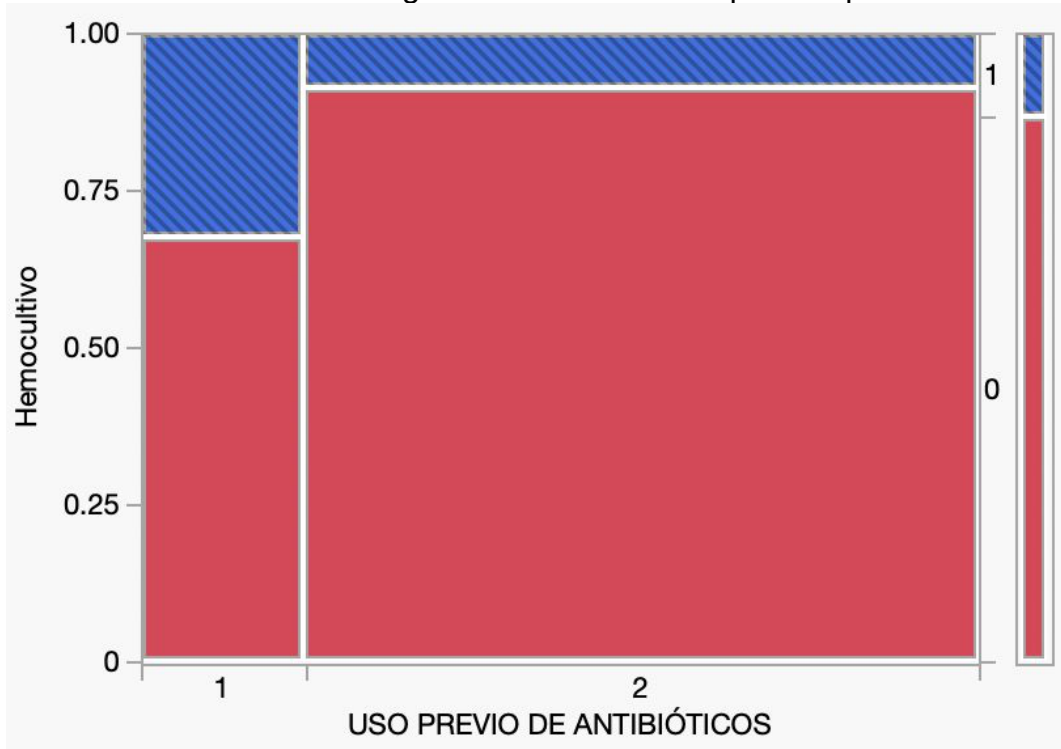


Tabla 2. Hemocultivos asociados a uso de dispositivos invasivos. N= 348

Dispositivo invasivo/ Hemocultivo (%)	Hemocultivo sin desarrollo	Hemocultivo con desarrollo
Sin dispositivo	66.9%	4.3%
Catéter puerto	7.7%	1.1%
Catéter venoso central	7.47%	6.6%
Válvula derivación ventrículo peritoneal	2.8%	0.2%
Traqueostomía	0.5%	0.5%

Catéter percutáneo	1.1%	0.2%
Total	86.7%	13.2%

Hallazgos Microbiológicos

De la muestra total, se incluyeron 46 cultivos con desarrollo microbiológico (13%), excluyéndose aquellos sin crecimiento (86%). La distribución de los aislamientos positivos mostró un predominio de bacterias Gram negativas (77.7%), seguidas por bacterias Gram positivas (11.1%) y hongos (11.1%) (Tabla 3).

Tabla 3. Resultado microbiológico de los hemocultivos. n= 42.

Gram positivos 11.1%	Gram negativos 77.7%	Hongos 11.1%
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Klebsiella Pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> Blee negativa, <i>Acinetobacter baumannii</i> complex, <i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Citrobacter braaki</i> , <i>Salmonella enterica</i> ssp <i>enterica</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> ssp <i>cloacae</i> , <i>Pseudomonas putida</i> , <i>Enterobacter agglomerans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> BLEE negativa, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> complex, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Ochrobactrum anthropi</i>	<i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida albicans</i> .

Perfil de Sensibilidad y Resistencia Antimicrobiana

Se analizó el perfil de susceptibilidad de los principales microorganismos aislados, observándose los siguientes patrones de resistencia (Tabla 4):

Bacterias Gram negativas:

- *Escherichia coli* BLEE negativa (n=7): Mostró una sensibilidad del 100% a carbapenémicos (Meropenem, Ertapenem), Amikacina y cefalosporinas de amplio espectro. La resistencia fue universal para Ampicilina.
- *Pseudomonas aeruginosa* (n=5): Los fármacos con mayor efectividad fueron Cefepime y Meropenem. Se identificaron cepas con resistencia a Ceftazidima y Ciprofloxacina.
- *Klebsiella pneumoniae* (n=4): Se observó un hallazgo crítico de resistencia a carbapenémicos (Meropenem, Ertapenem) y Cefepime en el 50% de los aislamientos, además de resistencia variable a aminoglucósidos y fluoroquinolonas.
- *Stenotrophomonas maltophilia* (n=3): sensibilidad del 100% únicamente a Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX).
- *Escherichia coli* BLEE positiva (n=2): Mostró resistencia esperada a cefalosporinas de amplio espectro (Ceftazidima, Cefepime).

Bacterias Gram positivas:

- *Staphylococcus aureus* (n=4): Se documentó una resistencia total a Penicilina, Oxacilina y fluoroquinolonas, manteniendo sensibilidad a Linezolid, Vancomicina, Teicoplanina y Daptomicina.

Aislamientos fúngicos:

- *Candida parapsilosis* (n=3): Se observó una sensibilidad del 100% a Voriconazol, equinocandinas y Anfotericina B. El Fluconazol mostró un comportamiento errático con reportes de sensibilidad, resistencia e intermedio en proporciones iguales.

Tabla 4. Relación de microorganismos y la resistencia de antibióticos.

Microrganismo	Número de hemocultivos	Sensibilidad	Resistencia	Intermedio
<i>Escherichia coli</i> Blee negativa	7	Carbapenémicos 100% (Meropenem, Ertapenem) y al aminoglucósido Amikacina, así como a las cefalosporinas de amplio espectro (Cefepime,	Ampicilina *en todos los casos reportados	La sensibilidad a fármacos como Gentamicina, Ciprofloxacina y Trimetoprim/sulfametoxazol varía, apareciendo como SENSIBLE en la mayoría de los casos, pero catalogada como INTERMEDIO o incluso RESISTENTE

		Cefotaxima, Ceftazidima).		en alguna entrada puntual.
Pseudomonas aeruginosa	5	Cefepime y Meropenem son los antibióticos que muestran mayor sensibilidad, siendo efectivos en la mayoría de los aislamientos.	Ceftazidima y Ciprofloxacina se reporta resistencia en al menos una de las cepas analizadas.	No se reporta
Staphylococcus aureus	4	Linezolid, Vancomicina, Teicoplanina, Daptomicina y Trimetoprim/sulfametoxazol.	Penicilina, Oxacilina, fluoroquinolonas (Ciprofloxacina, Levofloxacina) y Tetraciclina	No se reporta
Candida parapsilosis	3	Voriconazol 100% (un azol de segunda generación), las equinocandinas (Caspofungina, Micafungina) y la Anfotericina B.	Fluconazol es el único antifúngico con resultados mixtos: se reporta como SENSIBLE en una entrada, INTERMEDIO en otra y RESISTENTE en una tercera	Fluconazol es el único antifúngico con resultados mixtos: se reporta como SENSIBLE en una entrada, INTERMEDIO en otra y RESISTENTE en una tercera

Stenotrophomonas maltophilia	3	Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) en todas las cepas analizadas	carbapenémicos como el Meropenem y el Imipenem, y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación como Ceftazidima y Cefepime.	Levofloxacin y Ciprofloxacina.
Klebsiella pneumoniae	4	Cefalosporinas de primera y tercera generación (Cefazolina, Cefalotina, Cefotaxima, Ceftazidima), aminoglucósidos (Gentamicina, Amikacina) y fluoroquinolonas (Ciprofloxacina). Estos fármacos mostraron resistencia en la mitad de los aislamientos analizados.	Los carbapenémicos (Meropenem y Ertapenem) y el Cefepime (cefalosporina de cuarta generación).	Antibióticos como Amikacina, Gentamicina, Ciprofloxacina y Trimetoprim/sulfametoxazol presentan resultados mixtos.
Escherichia coli BLEE positiva	2	Ciprofloxacina y Trimetoprim/sulfametoxazol.	Cefalosporinas de amplio espectro como Ceftazidima,	Ciprofloxacina y Trimetoprim/sulfametoxazol.

			Cefepime y cefalotina	
--	--	--	-----------------------------	--

* El resto de los hemocultivos no se repiten los microorganismos, es uno diferente.

Complicaciones y evolución clínica

En los pacientes con aislamiento microbiológico, se observó un ligero predominio del sexo masculino (57.7%) sobre el femenino (42.3%). El 50% de estos episodios presentó al menos una complicación clínica, siendo las más prevalentes la bacteriemia (35%) y la neumonía (22%), seguidas de choque séptico (8.8%), fungemia (6.6%), traqueítis (4.4%) y colitis neutropénica (4.4%). Otras complicaciones documentadas de forma aislada incluyeron osteomielitis, urosepsis, endocarditis y mucositis. Cabe resaltar que el 99% de estos eventos ocurrieron en un contexto de neutropenia severa.

Respecto a la evolución clínica, el 81% de los pacientes mostró mejoría satisfactoria. En este grupo, los agentes causales predominantes fueron bacterias Gram negativas (77.2%), principalmente *E. coli* BLEE negativa, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* y *Stenotrophomonas spp.*; seguidas de Gram positivos (18.1%, *Staphylococcus aureus*) y hongos (4.5%, *Candida parapsilosis*).

En contraste, el 19% de los pacientes no presentó mejoría clínica. En este subgrupo, los microorganismos aislados fueron mayoritariamente Gram negativos (78.2%, destacando *E. coli* BLEE negativa y *Pseudomonas aeruginosa*), con una participación notablemente más alta de hongos (17.3%, *Candida parapsilosis*) en comparación con el grupo de buena evolución (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de evolución clínica de acuerdo con los resultados de los microorganismos.
n= 42 pacientes

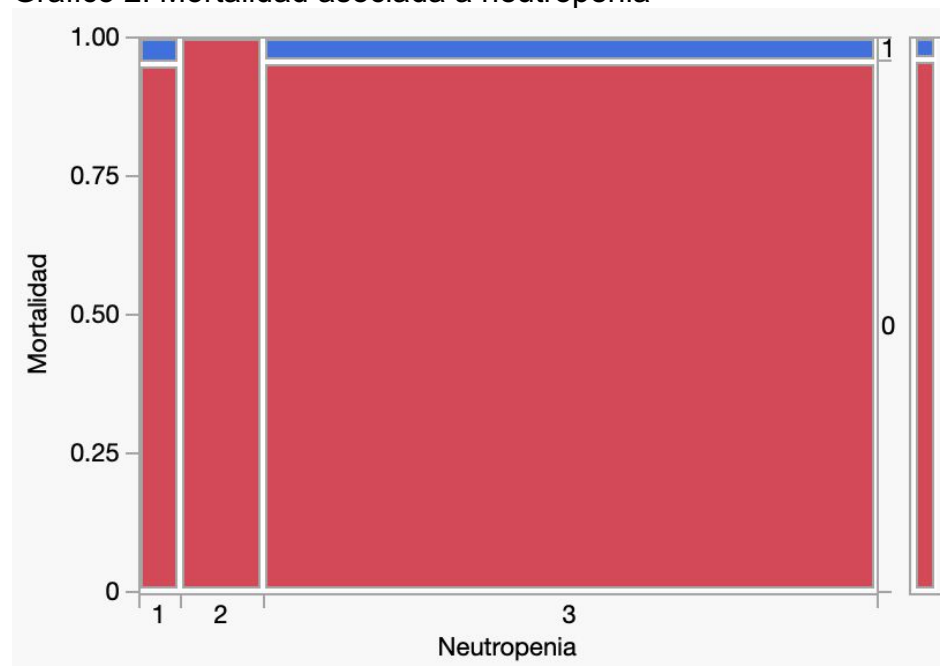
	Mejoría 49%	Sin mejoría 51%
Gram positivos	77.2% <i>Staphylococcus aureus</i>	78.2% <i>Staphylococcus aureus</i>
Gram negativos	18.3% <i>E. coli</i> BLEE negativo el mas frecuente, <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudonomas</i> y <i>Stenotrophomonas</i>	4.5% <i>E. coli</i> BLEE negativo y <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>
Hongos	4.5% <i>Candida parapsilosis</i>	17.3% <i>Candida parapsilosis</i>

Mortalidad

Durante el periodo de estudio se registraron 14 defunciones (13.33%). Del total de fallecimientos, 6 correspondieron a pacientes con hemocultivo positivo, todos con antecedente de uso previo de antibióticos; los patógenos aislados fueron *Pseudomonas aeruginosa* (n=2), *E. coli* BLEE negativa (n=1), *E. coli* BLEE positiva (n=1), *Candida tropicalis* (n=1) y *Staphylococcus aureus* (n=1).

En los casos con hemocultivo negativo, se registraron 8 defunciones, de las cuales 6 contaban con reporte de uso previo de antimicrobianos. Finalmente, la mortalidad estratificada por severidad inmunológica fue del 3.7% para pacientes con neutropenia severa y del 0.2% en casos de neutropenia leve (Gráfico 2).

Gráfico 2. Mortalidad asociada a neutropenia



Discusión

El patrón de resistencia antimicrobiana identificado en el Hospital Regional de Alta Especialidad "Ignacio Morones Prieto" durante el periodo 2023-2024 revela un predominio crítico de bacilos Gram-negativos (77.7%) con perfiles de multirresistencia, destacando una pérdida de sensibilidad del 50% en *Klebsiella pneumoniae* ante Cefepime y resistencia total de *E. coli* BLEE positiva a cefalosporinas de amplio espectro. Este hallazgo responde a la interrogante principal de este estudio, evidenciando un desplazamiento epidemiológico hacia patógenos con mecanismos de resistencia avanzados en nuestra unidad.

Perfil Demográfico y Susceptibilidad Biológica

La población analizada presentó una mediana de edad de 84 meses, distribución que coincide con el pico epidemiológico de las neoplasias hematológicas pediátricas, particularmente la Leucemia Linfoblástica Aguda. Respecto al género, se observó que el 57.7% de los aislamientos positivos correspondieron al sexo masculino. Este hallazgo es consistente con lo reportado por el Hospital Infantil de México (HIM), reforzando la hipótesis de una mayor susceptibilidad biológica en varones ante procesos infecciosos severos en el contexto de inmunosupresión.

Rendimiento de Hemocultivos y el Impacto del Uso de Antibióticos

La tasa de positividad global fue del 13% (46 de 343), cifra inferior al 19% reportado por el HIM y al 21% en diversas series latinoamericanas. Un factor determinante en este rendimiento es el uso previo de antimicrobianos, documentado en el 100% de los hemocultivos positivos. Este fenómeno sugiere una "esterilización" de los cultivos, donde solo logran proliferar microorganismos con mecanismos de resistencia altamente competitivos o cargas bacterianas críticas, lo que condiciona un reto diagnóstico y terapéutico mayor al enmascarar la etiología real en las fases iniciales del protocolo de fiebre y neutropenia.

Epidemiología Microbiológica y Dispositivos Invasivos

El predominio de bacterias Gram-negativas (77.7%) contrasta con la epidemiología de países de ingresos altos, donde predominan los Gram-positivos, pero se alinea con la tendencia creciente en países en desarrollo. Por otro lado, el aislamiento de hongos (11.1%) superó las tasas internacionales; la resistencia heterogénea observada hacia el fluconazol valida las recomendaciones de las guías internacionales (IDSA) que sugieren el uso de equinocandinas o anfotericina B como terapia de primera línea ante la sospecha de fungemia.

La presencia de dispositivos invasivos en el 28.8% de los pacientes, principalmente el Catéter Venoso Central (CVC), se ratifica como un factor de riesgo crítico. Coincidimos con estudios realizados en la Ciudad de México que asocian estos dispositivos no solo con mayor riesgo de bacteriemia por Gram-positivos y hongos, sino con un incremento significativo en la estancia hospitalaria.

Análisis Crítico de la Resistencia Antimicrobiana

Los hallazgos en la susceptibilidad de *Klebsiella pneumoniae* son de particular relevancia clínica: la resistencia del 50% a Cefepime sugiere que los protocolos empíricos basados en monoterapia con cefalosporinas de cuarta generación podrían estar quedando obsoletos en nuestra unidad. Este fenómeno, advertido previamente por autores como Zhou et al. en Asia, obliga a reconsiderar el escalamiento terapéutico temprano hacia carbapenémicos o terapias combinadas en pacientes con factores de riesgo.

Asimismo, la presencia de *Escherichia coli* BLEE positiva con resistencia a ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol limita las opciones de desescalamiento a la vía oral, prolongando la estancia hospitalaria y los costos institucionales. En contraste, *Stenotrophomonas maltophilia* mantiene una alta sensibilidad al TMP/SMX, reafirmando como el fármaco de elección frente a este patógeno oportunista.

Mortalidad y Desenlace Clínico

La mortalidad observada del 10.8% se sitúa por debajo del promedio latinoamericano (15%), pero es superior al 3.5% reportado por el HIM. Es imperativo resaltar que el 100% de los pacientes fallecidos presentaron neutropenia severa y contaban con exposición previa a antibióticos, lo que identifica a este subgrupo como la población de mayor vulnerabilidad y riesgo de fracaso terapéutico en nuestra institución.

Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.

La principal limitación de nuestro estudio es debida al diseño, que al ser retrospectivos y basada en la revisión de expedientes clínicos, la información pudiera tener sesgos o no estar adecuadamente registrada.

Deficiencias en la técnica de muestreo de un solo hemocultivo periférico reduce la sensibilidad del diagnóstico y la contaminación, dificulta la distinción entre una verdadera infección del torrente sanguíneo y la contaminación por microbiota cutánea.

La operatividad del estudio se vio comprometida por la variabilidad en la disponibilidad de insumos básicos para la recolección de muestras bajo técnica estéril y la escasez de personal capacitado en turnos críticos. Esta limitación de recursos humanos y materiales no solo impacta en la calidad de la muestra.

La falta intermitente de fármacos específicos durante el periodo de estudio limitó la capacidad de los clínicos para realizar una desescalada terapéutica dirigida. A menudo, a pesar de contar con un antibiograma, la selección del antibiótico se vio dictada por la disponibilidad de insumos en farmacia y no por la idoneidad microbiológica.

Este estudio es punto de partida para el análisis de estadísticas y epidemiología; así como factores de riesgos para el desarrollo de bacteriemia asociada a síndrome de fiebre y neutropenia.

Conclusiones.

Se confirma un predominio marcado de bacilos Gram-negativos sobre los Gram-positivos. Esto obliga a priorizar esquemas de cobertura inicial dirigidos contra enterobacterias en el protocolo de manejo del paciente hemato-oncológico con fiebre y neutropenia.

Debido a que *Klebsiella pneumoniae* mostró una sensibilidad limitada ante el Cefepime, se concluye que este fármaco presenta una vulnerabilidad crítica en nuestra unidad. Ante el aislamiento de este patógeno o la falta de respuesta clínica en las primeras 48-72 horas, se debe considerar el escalamiento temprano a carbapenémicos o esquemas combinados, reservando la monoterapia con cefalosporinas de cuarta generación únicamente para casos de bajo riesgo o según la estabilidad local del protocolo de "Hora Dorada". Esta resistencia puede deberse al cambio frecuente de antibióticos debido al insumo intrahospitalario y de no contar con las dosis totales para completar un esquema. La identificación de hongos como agentes causales en pacientes sin mejoría clínica subraya la necesidad de sospechar micosis invasivas de forma temprana. Se recomienda el uso de equinocandinas o anfotericina B como terapias de primera línea ante la sospecha de fungemia, dado el perfil de resistencia heterogénea y la pobre respuesta observada con el uso de fluconazol.

Es imperativo fortalecer la capacitación continua del personal médico y de enfermería en la técnica de recolección de hemocultivos. La optimización de la fase preanalítica es fundamental para disminuir la tasa de contaminación y garantizar que el aislamiento microbiológico sea un reflejo fiel de la infección sistémica del paciente.

El hallazgo de que el 100% de los pacientes fallecidos con hemocultivo positivo tenían uso previo y cambio prematuro de antibióticos sugiere que la presión selectiva con el incremento de las resistencias y la colonización previa son los principales factores de riesgo para el fracaso terapéutico y la mortalidad en nuestra institución.

Bibliografía.

1. Mukkada S, Megar M, Bullington C, et al, High morbidity and mortality associated with primary bloodstream infections among pediatric patients with cancer at a Guatemalan tertiary referral hospital. *Front Public Health*. 2022, 10: 1007769, 1-6.
2. Valenzuela R, Riquelme C, de la Maza V, et al. Microorganismo aislados de hemocultivo y su perfil de resistencia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo. *Red PINDA, Chile, 2016 – 2021. Andes pediatr*. 95 (2): 29.
3. Peralta MNV. TESIS: EPIDEMIOLOGÍA DE LOS EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.
4. Alzubi D, Obeidat H, Ghabashineh D, AbuRass O, et al . The microbial resistance pattern in pediatric cancer patients with febrile neutropenia at Kin Abdullh Univesity Hospital, Jordan. *Egyptian Pediatric Association Gazzette*. 2024, 72:12.
5. Jungrungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, et al. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *Journal of Pathogens*. 2021, 1-9.
6. Martínez-Campos L, Pérez-Albert P, Ferres-Pamis L, et al. Documento de consenso de manejo de neutropenia febril en el paciente pediátrico oncohematología de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. *Anales de Pediatría*, 2023; 98, 446 – 459.
7. Talukdar A, Barman R, Hazarika M, Das G. Febrile Neutropenia at a Tertiary Cancer Center in Northeast India. *Asian Pac J Cancer Care*. 8(4), 691-695.
8. Avilés-Robles M, Ojha RP, González M, et al, Bloodstream infections and inpatients length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. *Am Journal of Infection Control*, 2014, 42, 1235-1237.
9. Gomez B, Almarza F, López-Almaraz R, Quintana O, Mintegi S. Characteristics of oncology patients with fever and invasive bacterial infections diagnosed. *Acta Paediatr*. 2024; 113(12): 2550 - 2555.
10. Mariana Ch, Olivier P, Toño-Lumbreras T, et al. Current microbiological testing approaches and documented infections at febrile neutropenia onset in patients with hematologic malignancies, *Int J Infecti Dis*. 2024. 147: 107183.
11. Florez AR, Rojas OJ, Ospina S, Ramirez-Sánchez IS. Association between inappropriate empirical antimicrobial therapy and mortality in gram negative bloodstream infections inpatients with febrile neutropenia and hematological malignancy. *J infec Chemother*. 2025. 31(2): 102538.
12. Zhou J, Sun J, Lu Sh, et al, Clinical characteristics and prognosis of bloodstream infections with carbapenem-resistant Gram-negative organisms in patients with hematological malignancies: A multicenter case-control study in China. *J Infect*. 2024; 89(6): 106331.
13. Yao JF, Li N, Jiang J. Clinical Characteristics of Bloodstream Infections in Pedratric Acute Leukemia: A Single-center Experience with 231 Patients. 2017; 130(17): 2076-2081.

14. Wu H, Li M, Shou Ch, et al. Pathogenic spectrum and drug resistance of bloodstream infection in patients with acute myeloid leukaemia: a single centre retrospective study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024; 7: 14: 1390053.
15. Demirel A, Tabak F, Cem M, et al. Secondary Infections in Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: More Than Another Febrile Neutropenic Episodie. *Turk J Haemato*. 2015; 32(3): 243 - 250.
16. Clement L, Helene D, Maud M, et al. Safety of empirical antibiotic therapy discontinuing for fever of unknown origin during high - risk neutropenia in children. *J Infect*. 2024; 88(6): 106171.
17. Alali M, David MZ, Danzinger LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett A. *Pediatric Hematol Oncol*. 2020; 42(6): e451.
18. Stegiots M, Ammann RA, Droz S, Koenig Ch, Agyeman PKA. Pediatric fever in neutropenia with bacteremia - Pathogen distribution and in vitro antibiotic susceptibility patterns over time in a retrospective sigle-center cohort study. *PLoS One*. 2021; 16(2): e0246654.
19. Kobayashi R, Sano H, Matsushima S, Hori D, Yanagi M, Suzuki D. Analysis of bacteremia at first - line antibiotic treatment for febrile neutropenia in children and adolescents: A retrospective, single - center analysis. *J infect Chemother*. 2024; 30(7): 642-645.
20. Guarana M, Nucci M, Neuer SA. Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(11): e01250.
21. Pui CH, Gajjar AJ, Kane JR, Qaddoumi IA, Pappo AS. Pediatric cancer: clinical advances and challenges. *Cancer Cell*. 2011;19(1):16–32. doi:10.1016/j.ccr.2010.12.009
22. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541–52. doi:10.1056/NEJMra1400972
23. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83–103. doi:10.3322/caac.21219
24. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719–31. doi:10.1016/S1470-2045(17)30186-9
25. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2013;25(1):3–15. doi:10.1097/MOP.0b013e32835c1cbe
26. Santololaya ME, Contardo V, Torres JP, et al. Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases 2021. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38 (6): 857 – 909.
27. Çiftçi AÇ, Küpeli S, Sezgin G, Bayram İ. Evaluation of pediatric patients with an oncologic emergency: Single center experience. *Turk J Pediatr*. 25 de diciembre de 2018;60(6):660-8.
28. Haeusler GM, De Abreu Lourenco R, Clark H, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, et al. Diagnostic Yield of Initial and Consecutive Blood Cultures in Children With Cancer and Febrile Neutropenia. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 26 de marzo de 2021;10(2):125-30.

29. Haeusler GM, Slavin MA, Bryant PA, Babl FE, Mechinaud F, Thursky KA. Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. *J Paediatr Child Health*. julio de 2018;54(7):761-9.
30. Kara SS, Tezer H, Polat M, Cura Yayla BC, Bedir DemiRdağ T, Okur A, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci*. 8 de agosto de 2019;49(4):1198-205.
31. Kebudi R, Kizilcok H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Pediatr Rev*. 7 de noviembre de 2018;14(3):204-9.
32. Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr*. febrero de 2019;31(1):35-40.
33. Levene I, Castagnola E, Haeusler GM. Antibiotic-resistant Gram-negative Blood Stream Infections in Children With Cancer: A Review of Epidemiology, Risk Factors, and Outcome. *Pediatr Infect Dis J*. mayo de 2018;37(5):495-8.
34. Mongkolrattanothai K, Dien Bard J. Sepsis in Children with Febrile Neutropenia. *J Appl Lab Med*. 1 de enero de 2019;3(4):530-3.
35. Morgan JE, Phillips B, Haeusler GM, Chisholm JC. Optimising Antimicrobial Selection and Duration in the Treatment of Febrile Neutropenia in Children. *Infect Drug Resist*. marzo de 2021;Volume 14:1283-93.
36. Owen T, Butler A. Metallosurfactants of bioinorganic interest: Coordination-induced self assembly. *Coord Chem Rev*. abril de 2011;255(7-8):678-87.
37. Reinecke J, Lowas S, Snowden J, Neemann K. Blood Stream Infections and Antibiotic Utilization in Pediatric Leukemia Patients With Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. mayo de 2019;41(4):251-5.
38. World Medical Association. Declaración de Helsinki: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64^a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. *World Medical Journal*. 2013;59(5):199–205.
39. Secretaría de Salud. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. *Diario Oficial de la Federación, México*. 6 de enero de 1987. Actualizado el 2 de abril de 2014.