



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS  
FACULTAD DE MEDICINA  
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN – COORDINACIÓN GENERAL  
DE POSGRADO  
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE

*Título tesina:*

**“DESCRIPCIÓN DE LOS REPORTES DE HEMOCULTIVOS DE  
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE  
CURSARON CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE;  
DURANTE ENERO 2021 A NOVIEMBRE 2022 EN EL HOSPITAL  
DEL NIÑO MORELENSE”**

*Para obtener el diploma de:*

**Especialidad en Pediatría médica**

*Presenta:*

**Dr. Marcos Alvarez Celso**

*Directora:*

**Dra. María José Ortiz Mora**

*Codirector:*

**Dr. Jorge Arturo Micete León**

**Morelos, abril 2024**



Universidad Autónoma del Estado de Morelos  
Facultad de medicina

**“DESCRIPCIÓN DE LOS REPORTES DE HEMOCULTIVOS DE PACIENTES  
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE CURSARON CON EPISODIOS  
DE NEUTROPENIA Y FIEBRE; DURANTE ENERO 2021 A NOVIEMBRE 2022  
EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**

Presenta:  
Dr. Marcos Alvarez Celso

**SINODALES**

Dra. Gabriela Rosas Salgado  
*Presidente*

\_\_\_\_\_  
Firma

Dra. Paulina Lizette Toscano Arenas  
*Secretario*

\_\_\_\_\_  
Firma

Dr. Víctor Manuel Sánchez Fernández  
*Vocal*

\_\_\_\_\_  
Firma

Dr. Jorge Arturo Micete León  
*Suplente*

\_\_\_\_\_  
Firma

Dra. María José Ortiz Mora  
*Suplente*

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma  
Dra. Graciela Jiménez Santana  
*Encargada de Despacho de la Dirección  
de la Facultad de Medicina*

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma  
Dr. Víctor Manuel Sánchez Fernández  
*Jefe de Posgrado*

## TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA .....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	28
JUSTIFICACIÓN.....	29
HIPÓTESIS .....	31
OBJETIVOS .....	32
General.....	32
Específicos .....	32
METODOLOGÍA .....	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	39
LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	40
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	41
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD .....	43
VIABILIDAD DEL ESTUDIO .....	44
RESULTADOS .....	45
DISCUSIÓN.....	50
CONCLUSIONES .....	54
REFERENCIAS .....	55
ANEXOS.....	59
Anexo 1 . Instrumentos para recolección de datos.....	59
Anexo 2. Cronograma de actividades.....	60

## **DEDICATORIA**

Iniciar una nueva etapa y lograr llegar a concluirla no es un camino fácil, pero siempre se hace menos difícil, cuando hay alguien a tu lado, que te acompaña de diferentes maneras.

Hoy quiero dedicar esta tesis y agradecer a quienes no me han dejado solo a lo largo de estos años de preparación, y que nunca dejaron de creer en mí.; Dios y mi familia.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quiero agradecer a Dios, por ponerme en el sitio indicado y con las personas correctas; por darme la fortaleza de levantarme cada día y poner lo mejor de mí, para ser el pediatra que nuestros niños necesitan.

A mi familia; esposa, hermanos y sobrinos; quienes han estado a mi lado en todo momento, quienes tuvieron que comprender mis largas ausencias, o peor aún, verme llegar a casa y solo verme dormir; y que aun con eso, nunca dejaron de apoyarme, de decirme una palabra de aliento, un “¿ya comiste?”, “¿Cómo estás?”, fueron las formas perfectas de demostrarme su cariño.

Agradezco a mis padres, porque son el pilar de todo proyecto en mi vida; porque desde que decidí estudiar medicina me alentaron, me cuidaron y me apoyaron.

Gracias a mis maestros; por tener confianza en mí, por no rendirse en mi aprendizaje, aun cuando a veces pudo parecer un poco complicado; gracias por compartir su experiencia y su tiempo. Por siempre estar y preocuparse, no solo en lo académico, sino también en lo personal; por creer en mí y enseñarme que la pediatría es mucho más que solo una profesión.

A mis compañeros, mis residentes mayores que siempre buscaron la manera de que aprovecháramos al máximo una consulta, una guardia; y que nunca se negaron a compartir. A mis residentes menores, por creer, por dejarnos ser sus maestros. Y a mis co-residentes, gracias, por ser simplemente, sin ustedes esto no hubiera sido posible.

Y definitivamente gracias a los más pequeños, nuestros pacientes, porque por ellos somos, por ellos estamos; y por ellos cada día nos esforzamos por aprender, por investigar, por encontrar nuevos tratamientos. Porque ellos con una sonrisa son capaces de mover hasta al doctor más cansado.

## **RESUMEN**

### ***Título:***

“Descripción de los reportes de hemocultivos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda que cursaron con episodios de neutropenia y fiebre; durante enero 2021 a noviembre 2022 en el Hospital del Niño Morelense.”

### ***Objetivo:***

Describir los reportes de hemocultivos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que cursaron con episodios de neutropenia y fiebre, en el Hospital del Niño Morelense de enero de 2021 a noviembre de 2022.

### ***Planteamiento del problema:***

La neutropenia y fiebre son la manifestación de una infección potencialmente letal en el paciente con leucemia linfoblástica aguda, siendo la causa del 50% de las muertes presentadas en dichos pacientes. Esto obliga al médico tratante a iniciar un abordaje empírico con antibióticos de amplio espectro; sin embargo, en las últimas décadas se ha reportado un incremento en la resistencia bacteriana a los antibióticos, ejemplo de ello son las cepas resistentes a antibióticos de amplio espectro. Parte de las estrategias de monitorización de resistencia en los centros de atención médica, es la identificación de dichos microorganismos y su perfil de resistencia, a fin de poder adecuar los antibióticos disponibles en dichas unidades en razón de las poblaciones microbiológicas presentes y sus perfiles de resistencia.

### ***Justificación:***

El motivo de esta investigación tiene que ver con proporcionar información de las principales bacterias y su sensibilidad, que afectan a la población infantil diagnosticada con LLA en el estado de Morelos; a partir de conocer los microorganismos identificados en los eventos de neutropenia y fiebre; al analizar de manera sistemática los reportes de hemocultivos, identificando patrones de sensibilidad y resistencia antimicrobiana que permitan en un futuro contribuir al manejo de estos eventos.

### ***Metodología:***

El proyecto se trata de un estudio de tipo observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo, que buscó identificar los casos de LLA que hayan presentado episodios de neutropenia y fiebre durante el periodo de enero de 2021 a noviembre de 2022, a fin de generar una base datos con la información referente al tipo de microorganismos aislados en dichos caso, y sus patrones de resistencia y susceptibilidad.

### ***Análisis estadístico:***

Se utilizó estadística descriptiva, utilizando frecuencias y proporciones para las variables cualitativas.

**Resultados:**

El total de episodios estudiados fue de 27 casos. El 85.2% de los casos presentó neutropenia profunda al momento del diagnóstico. En hemocultivos periféricos se encontró mayor incidencia de bacterias gram negativas; se encontraron mayor número de patógeno multirresistentes (n=7) en hemocultivos centrales; siendo el 42.8% bacterias gram negativas. Los microorganismos específicos aislados en hemocultivos periféricos fueron *E. coli* 14.8% (n=4), *Staphylococcus aureus* 14.8% (n=4), *E. coli* BLEE 11.1% (n=3) y en hemocultivos centrales fueron *E. coli* 14.8% (n=4), *Staphylococcus aureus* 11.1% (n=3), *Staphylococcus epidermidis* 11.1% (n=3).

**Conclusiones:**

El mayor aislamiento fue de bacterias gram negativas, sin embargo, en nuestra población no es significativa la diferencia comparado bacterias gram positivas. Se encontró mayor incidencia de bacterias multisensibles a antimicrobianos; sin embargo, aunque el porcentaje es bajo, se continúa con presencia de bacterias multirresistentes, en su mayoría gram negativas. Los resultados pueden variar en futuros estudios si se amplía el número de años estudiados para hacer una muestra más significativa.

**Palabras clave:** Leucemia aguda, hemocultivo, aislamiento, resistencia microbiana, sensibilidad microbiana.

## INTRODUCCIÓN

La leucemia es un tipo de cáncer que afecta a las células de la sangre. La palabra “leucemia” deriva de los términos griegos leukos – que significa blanco – y haima – que significa sangre <sup>1</sup>.

Las leucemias se clasifican en cuatro categorías; con base al linaje celular comprometido, bien sea mieloide o linfóide y en función de la rapidez con que avance la enfermedad, pudiendo ser aguda o crónica <sup>2</sup>.

De ahí pudiendo obtener las siguientes categorías:

- Leucemia mieloide aguda (LMA).
- Leucemia mieloide crónica (LMC).
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA).
- Leucemia linfocítica crónica (LLC).

El cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de 5 años en todo el mundo. La supervivencia global a cinco años muestra importantes diferencias en nuestro continente, lo que depende en gran medida de factores como el acceso oportuno al diagnóstico, la posibilidad de realizar tratamientos estandarizados y el buen manejo de las complicaciones <sup>3,4</sup>.

La leucemia es tipo de cáncer más frecuente en la infancia; más de un 95% de las leucemias infantiles son agudas, y entre éstas predomina la LLA.

La tasa actual de curación de la leucemia infantil se acerca al 80%. A pesar del avance registrado en las últimas décadas, el pronóstico está condicionado, entre otros factores, por el momento del diagnóstico y del inicio del tratamiento; y otras complicaciones asociadas <sup>2</sup>.

### **Leucemia linfoblástica aguda.**

El diagnóstico de sospecha de LLA deberá hacerse con base en las manifestaciones clínicas, exploración física y hallazgos de laboratorio y el diagnóstico de certeza será establecido en base a los hallazgos en médula ósea clasificando a la Leucemia en base a los siguientes aspectos:

- Morfológico.
- Inmunológico: las leucemias agudas linfoblásticas serán clasificadas desde este punto de vista en:
  - Precusores de células B (pre B tempranas, pre B y pre B transicionales).



- B maduras.
- Células T, de acuerdo a la positividad de los anticuerpos monoclonales.
- Citogenético:
  - Alteraciones numéricas; serán clasificadas en siete grupos de ploidia.
  - Alteraciones estructurales: incluyen traslocaciones (que son las más frecuentes), deleciones, inversiones, etc <sup>2</sup>.

## **Tratamiento.**

- Inducción a la Remisión.

Es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a 10<sup>-5</sup>. Lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4 a 6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal <sup>3</sup>.

- Consolidación.

Esta fase sigue a la inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo), empleando altas dosis de antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis <sup>3</sup>.

- Mantenimiento.

El objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al SNC <sup>3</sup>.

En cualquiera de estas fases puede presentarse como complicación la neutropenia febril, secundaria al uso de quimioterapia.

## **Neutropenia y fiebre.**

La neutropenia y fiebre es la aparición de fiebre durante un episodio de neutropenia<sup>5</sup>. Se trata de una emergencia oncológica y una complicación grave de la quimioterapia, así mismo como posterior al trasplante de células hematopoyéticas, sin embargo, nos enfocaremos más en la neutropenia y fiebre secundaria a quimioterapia, siendo frecuente en paciente con cáncer a nivel hematológico y tumores sólidos<sup>5,6</sup>.

Siendo la neutropenia y fiebre, una de las principales complicaciones asociadas al tratamiento oncológico; se define como neutropenia aquel recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500/ $\mu$  L; y fiebre en pacientes neutropénicos aquella medición de temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  en dos mediciones, con separación de al menos una hora o  $>38.5^{\circ}\text{C}$  en una medición única<sup>5,6</sup>.

La neutropenia secundaria a mielosupresión es una complicación que puede amenazar la vida y requiere de atención inmediata; con una mortalidad sin tratamiento que puede ir desde al 2 al 21% de los casos<sup>5,7</sup>.

La terapia para quimioterapia que más se ha asociado con neutropenia febril son: mercaptopurina, tioguanina, ciclofosfamida, citarabina, etopósido, doxorubicina, metotrexato, y vincristina<sup>8</sup>.

## **Epidemiología**

Aproximadamente un tercio de los pacientes que desarrollan neutropenia posterior a la quimioterapia presentan fiebre durante dicho periodo neutropénico; con una mortalidad asociada a este periodo, que varía entre 2% y 6%<sup>5,9</sup>.

La mayor incidencia de neutropenia febril se ha observado en pacientes con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (58%), tratamiento agresivo para leucemia aguda o linfoma no Hodgkin (48%) o bien en trasplante de células hematopoyéticas alogénico (44%)<sup>6</sup>.

Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con recuento de neutrófilos menor de 500 presentan bacteriemia<sup>5,9</sup>.

## **Factores de riesgo**

Existen diferentes factores de riesgo asociados a complicaciones infecciosas durante este periodo como enfermedades bacterianas invasoras, como lo son el tipo de cáncer, la intensidad de la quimioterapia y su duración; así como el grado de neutropenia ( $<100/\text{mm}^3$ ), recuento de plaquetas ( $<20\ 000/\text{mm}^3$ ), y reactantes de

fase aguda positivos (PCR >90 mg/L, mayor mortalidad); sin embargo, también la ubicación demográfica en un factor de riesgo variable, sobre todo por el tipo de agentes microbianos encontrados en cada región <sup>9,10</sup>.

Otro factor importante es el número de episodios previos de neutropenia febril; se ha encontrado que más de 3 episodios previos se asocian con mayor mortalidad, infecciones invasivas e inestabilidad hemodinámica <sup>10</sup>.

## **Fisiopatología**

La fisiopatología de la neutropenia febril es multifactorial; en muchas ocasiones viene ligada a pancitopenia bien sea por administración de citotóxicos, fármacos o invasión maligna directa de la médula ósea <sup>7</sup>.

Los neutrófilos forman parte del sistema principal de defensa del cuerpo contra infecciones; así mismo pueden generar fiebre al liberar pirógenos endógenos en respuesta a la infección; sin embargo, también en ausencia de estas las células epiteliales pueden liberar citoquinas que provocan fiebre <sup>7</sup>.

Existen varios mecanismos implicados en la aparición de la neutropenia:

- Efecto mecánico: Aquel que ejercen las células tumorales sobre la médula ósea, al existir una replicación no controlada de estas, lo que las hace ocupar el lugar de origen de las células hematopoyéticas, disminuyendo la granulopoyesis <sup>11</sup>.
- Alteración química: Está producida por la terapia antitumoral sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células malignas, incluyendo las benignas, alterando así la replicación de las células involucradas en la inmunidad <sup>11</sup>.

Este conjunto de mecanismos favorecen la entrada y establecimiento de microorganismo en el hospedero, provocando infecciones <sup>11</sup>.

## **Etiología.**

Por lo general la infección se debe a un cuadro viral; sin embargo, hasta en el 20% de los casos puede tratarse de una infección bacteriana grave <sup>5</sup>.

### **Bacterias.**

Durante los últimos años, la etiología de la fiebre y neutropenia ha variado. Siendo antes predominantemente gram negativos como *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* posteriormente aumento la incidencia de cocos grampositivos, asociado al uso de catéteres centrales, uso de quinolonas y profilaxis con antibióticos de

amplio espectro; y más tarde en el año de los 80's, aumento la incidencia de enterobacterias multirresistentes BLEE positivo, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*)<sup>9</sup>.

Según cada centro, se presentan diferentes patógenos causantes, en las últimas décadas se ha visto un poco mayor asociación a microorganismo gram positivos, así mismo hay más cepas resistentes a antibióticos de amplio espectro, como bacterias gram negativas productoras de b-lactamasa, enterococos resistentes a vancomicina y a metilicina, como *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)<sup>7</sup>.

Los cocos grampositivos son el patógeno más común que se encuentra en la neutropenia febril, especialmente los comensales de la piel secundarios al mayor uso de vías venosas centrales y antibióticos profilácticos. Los estafilococos coagulasa negativos especialmente *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *S. aureus* representan del 50 al 67% de los organismos causales encontrados. Los organismos gramnegativos son menos comunes, pero pueden conducir a un curso clínico más fulminante debido a endotoxinas y otros factores virulentos<sup>7</sup>.

Las infecciones polimicrobianas están cada vez más documentadas. Los regímenes antimicrobianos empíricos están diseñados para tratar organismos grampositivos y gramnegativos<sup>7</sup>.

Es preocupante que la creciente prevalencia de gram-negativos resistentes pueda estar aumentando, lo que lleva a una reducción de la eficacia de los antibióticos empíricos de primera línea<sup>7</sup>.

### **Virus.**

Los virus respiratorios como *Influenza*, *Virus sincitial respiratorio* (VSR), *Parainfluenzae*, *Rhinovirus*, *Adenovirus* y *Coronavirus*, con frecuencia se encuentra en niños neutropénicos. Estos patógenos pueden progresar a infecciones de las vías respiratorias inferiores con mayor rapidez que en huéspedes inmunocompetentes<sup>7</sup>.

### **Hongos.**

Las infecciones invasoras por hongos, son una causa importante de morbimortalidad, causando una mortalidad de hasta el 30% en paciente neutropénicos; esto variando la situación demográfica, pero siendo mayormente implicados *C. albicans* y *Aspergillus*<sup>2</sup>.

Por otra parte, se sabe que los pacientes con alto riesgo de enfermedad fúngica invasiva son aquellos con leucemia mieloide y linfoblástica aguda, leucemia aguda recidivante, paciente con neutropenia prolongada y pacientes que reciben altas

dosis de corticoesteroides <sup>5, 12</sup>.

### **Evolución de la enfermedad**

El curso de un episodio de neutropenia febril es de duración variable; algunos pacientes pueden recuperarse después de 24 a 48 horas de iniciar el manejo antibiótico de amplio espectro. La neutropenia febril prolongada, es decir mayor a 5 días; se suele asociar con infecciones fúngicas, las cuales tienen mayor morbimortalidad <sup>7</sup>.

### **Abordaje inicial**

El diagnóstico temprano y abordaje inicial es primordial; para detectar pacientes con neutropenia y fiebre con bajo riesgo de infecciones para así evitar el uso de antibióticos y la resistencia a los mismos; así mismo para una detección precoz de niños con alto riesgo de infecciones, para iniciar terapia antimicrobiana de manera oportuna y reducir complicaciones y mortalidad <sup>9</sup>.

El manejo inicial en urgencias del paciente pediátrico con cáncer, neutropenia y fiebre; se basa en 4 pilares.

1. Búsqueda de posible foco infeccioso.
2. Exámenes de laboratorio.
3. Estratificación de riesgo.
4. Terapia antimicrobiana y adyuvante.

Los cuales se describen a continuación:

#### **1. Búsqueda de posible foco infeccioso.**

Debido a la escasa o ausente respuesta inflamatoria sistémica; muchas veces no se localiza el foco; sin embargo, es importante buscar a todos los niveles; vía respiratoria, tracto genitourinario, piel, tracto gastrointestinal, catéteres venosos, etc. <sup>2</sup>.

Uno de los principales sitios anatómicos de infección es el tubo digestivo, y que la quimioterapia induce daño a la mucosa permitiendo la invasión de organismos oportunistas; así mismo los accesos vasculares son puerta de entrada para diferentes microorganismos <sup>2</sup>.

## 2. Exámenes de laboratorio.

- Cultivos sanguíneos.

De manera obligatoria deben tomarse cultivos de sangre periférica (al menos 2 muestras de punciones diferentes, con diferencia de toma de 20 minutos) y si se tuviese posibilidad de catéter central; esto tiene un alto nivel de evidencia para manejo y pronóstico; se ha encontrado que los cultivos periféricos tienen una mayor sensibilidad para bacteremia, ya que los cultivos centrales pueden asociarse más contaminación de catéter <sup>2,7</sup>.

Sin embargo, es importante mencionar, 10-20% de los casos resulta con un hemocultivo positivo <sup>12</sup>.

- Exámenes de orina.

Solo en caso de tener síntomas urinarios o bien antecedentes de infección o bien en caso de ya tener antecedentes de infección de vías urinarias <sup>6</sup>.

- Marcadores de inflamación.

El uso de proteína C-reactiva es controversial, debido a que puede detectar infecciones bacterianas graves; sin embargo, en ocasiones se eleva de forma significativa hasta 36 a 72 horas después de iniciada la infección; además de ser poco específica ya que otras condiciones podrían aumentarla como la misma neoplasia o daño tisular. Por otro lado la procalcitonina alcanza su pico máximo a las 6 horas de inicio del proceso infeccioso y es un marcador muy específico. Sin embargo, recomiendo no tomar ambas <sup>2</sup>.

- El lactato no se ha demostrado ser un biomarcador de inflamación, sin embargo, si llega a ser útil como marcador pronóstico para choque séptico y mortalidad <sup>6</sup>.
- Así mismo es importante la toma de diferentes estudios específicos, según la sugerencia de los síntomas, como cultivo de heces, cultivo de LCR, detección de virus respiratorios, detección de hongos, entre otros <sup>2, 7</sup>; dependiendo de la clínica y la sospecha etiológica del paciente.
- Así mismo se recomienda realizar TAC de tórax ante la sospecha de neumonía y ante la persistencia de la fiebre después del cuarto día con tratamiento antimicrobiano; aún sin signos evidentes de infección pulmonar; pudiendo tomar de manera inicial radiografía de tórax <sup>12</sup>.
- Realizar ecografía abdominal o TAC, ante la sospecha clínica de colitis neutropénica y candidiasis hepato-esplénica <sup>12</sup>.

- Realizar resonancia magnética en pacientes con candidiasis diseminada crónica y ante la sospecha de infección del SNC <sup>12</sup>.

### **3. Estratificación de riesgo.**

Es importante clasificar a los pacientes en bajo y alto riesgo, ya que las hospitalizaciones prolongadas sin infección grave, expone al paciente a otros efectos adversos como desarrollo de resistencia bacteriana, infecciones nosocomiales, entre otras.

Según la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, se define el riesgo para infección bacteriana invasora en niño con neutropenia febril, como:

- Bajo riesgo.

Neutropenia <7 días, ausencia de catéter venoso central, evidencia temprana de recuperación medular (>100 monocitos/ $\mu$  L), ausencia de datos de compromiso de SNC, temperatura <39°C al ingreso, ausencia de dolor abdominal, buen estado general al ingreso y ausencia de algún datos de alto riesgo.

- Alto riesgo.

PCR >90 mg/L, hipotensión arterial, recaída de leucemia, plaquetas < 50 mil, neutrófilos < 100 cels/mm<sup>3</sup>, < 7 días desde última quimioterapia, edad <1 año o >12 años, leucemia mielocítica, más de una neoplasia, bacteriemia o septicemia, complicaciones asociadas <sup>2, 12</sup>.

### **4. Terapia antimicrobiana y adyuvante.**

Según la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y la Sociedad Americana de Oncología Clínica, sugieren que todos los pacientes de alto riesgo deben internarse y recibir tratamiento antimicrobiano intravenoso empírico de amplio espectro; y los pacientes de bajo riesgo, puede considerarse el tratamiento intrahospitalario corto o bien ambulatorio <sup>2</sup>.

En el Hospital del Niño Morelense (HNM), donde se realiza el presente estudio, se tiene como guía el siguiente plan de abordaje inicial en todo paciente con neutropenia y fiebre:

- a) Se inicia antibiótico (ceftazidima) a todo paciente oncológico con antecedente de fiebre registrada por cuidador en su domicilio, por fiebre documentada a su llegada a Urgencias HNM o documentada en consulta de oncología.

- b) Solicitar: biometría hemática completa, PCR o PCT, hemocultivo central y periférica, gasometría (pacientes con sospecha de sepsis o afección respiratoria). Examen general de orina y urocultivo, solo de rutina en menores de 5 años; el resto solo en caso de clínica sugestiva.

Así mismo se recomiendan otros estudios según clínica del paciente como hisopado nasofaríngeo para virus respiratorios, estudios de heces en caso de enfermedad diarreica aguda, perfil hepático o pancreático, estudios de LCR en casos de sospecha de neuroinfección, radiografía de tórax en caso se síntomas respiratorios bajos; así mismo otros cultivos en caso de clínica. Siendo importante mencionar que la toma de laboratorios o cultivos no debe retrasar el inicio de antimicrobianos en la primera hora de su llegada a urgencias.

- c) Interrogatorio inicial completo. El cual debe incluir información general pediátrica, mascotas, historia de viajes recientes, tipo de enfermedad de base y quimioterapia, infecciones y hospitalizaciones previas, antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles, profilaxis o tratamiento antimicrobianos recibidos.

- d) Examen físico completo. Dentro del examen físico, se debe poner hincapié en medición de temperatura, estado general, nivel de conciencia, función respiratoria, estabilidad hemodinámica y signos de gravedad que acompañen a la fiebre.

Debe ponerse especial atención a los signos de inestabilidad hemodinámica y de sepsis, que requieren de un manejo urgente y traslado a Unidad de Cuidados Intensivos <sup>13</sup>.

### **Diagnóstico diferencial**

Cuando un paciente no responde a tratamiento antimicrobiano y tampoco se aísla algún microorganismo, es importante considerar otras posibles causas. Por ejemplo, fiebre inducida por antibióticos de amplio espectro y algunos medicamentos de quimioterapia; o bien lisis tumoral (especialmente durante la quimioterapia de inducción; linfocitosis hemofagocítica, reacción a la transfusión de hemoderivados, entre otros <sup>9</sup>.

### **Tratamiento**

El manejo de la neutropenia febril, de primera instancia se basa en hacer un triage rápido de identificación e iniciar antibiótico durante la primera hora posterior al ingreso; esto se ha visto que disminuye la mortalidad de un 30 hasta un 100% en países desarrollados <sup>5</sup>.



La elección del agente antimicrobiano para el tratamiento empírico va a depender de diferentes factores como: características del paciente, presentación clínica, infraestructura local, acceso a fármacos, epidemiología local y patrones de resistencia<sup>5, 13</sup>.

Para fines prácticos la terapia empírica debe tener cobertura para bacterias gram positivas y gram negativas, incluyendo *P. aeruginosa*; algunas guías recomiendan monoterapia basado en estudio de eficacia similar a terapias dobles y en reducción de efectos adversos como la nefrotoxicidad, sobre todo de los aminoglucósidos<sup>5</sup>.

Esquema inicial empírico recomendado por las guías latinoamericanas y norteamericanas:

- Monoterapia con  $\beta$ -lactámico con actividad anti-Pseudomonas: Piperacilina/tazobactam, cefepime o ceftazidima; de primera intención<sup>12</sup>.
- Monoterapia con carbapenémicos: Imipenem o meropenem; con antecedente de aislamientos previos o factores de riesgo para desarrollo de bacteremias por gérmenes resistentes; o bien inestabilidad hemodinámica<sup>5</sup>.

Posterior al tratamiento empírico inicial general, también se recomienda iniciar la terapia empírico, con base al riesgo de la enfermedad:

- **Alto riesgo.**

Se recomienda en pacientes con alto riesgo, adicionar un segundo agente para gramnegativos o bien un glucopéptido en aquellos pacientes inestable, o bien sospecha de resistencia, sobre todo si en dicho centro hospitalaria, ya hay evidencia de patógenos resistentes. Sin embargo ya se ha demostrado en diferentes estudios que la eficacia y seguridad de la monoterapia es buena en centros o entornos con tasas bajas de resistencia antimicrobiana; por lo que se sigue recomendó de manera inicial la monoterapia empírica. Sin embargo, si se inició terapia combinada, debe retirarse la doble cobertura para gram-negativos o bien el glucopéptido, después de 24 a 72 horas, si el paciente está estable y no hay evidencia microbiológica específica. En caso de fiebre persistente después de 72 horas pero con paciente estable no debe modificarse el tratamiento, sin embargo, en caso de fiebre persistente con paciente inestable, se deberá ampliar cobertura para bacterias gramnegativas, grampositivas y anaerobias resistentes<sup>12</sup>.

- **Bajo riesgo.**

Por otra parte, en pacientes con bajo riesgo se ha demostrado, que el

manejo inicial puede ser de manera ambulatoria, teniendo siempre un monitoreo continuo del paciente, sin embargo, esto continua teniendo un bajo nivel de evidencia <sup>12</sup>.

En México, se realizó un estudio en pacientes pediátricos, publicado en 2020; donde se encontró que en nuestra población, el tratamiento ambulatorio oral escalonado de la neutropenia febril de bajo riesgo fue tan seguro y eficaz como tratamiento intravenoso para pacientes hospitalizados, siendo los medicamentos que se compararon cefixima vs cefepima <sup>14</sup>.

Se recomienda retirar el manejo empírico tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo, cuando:

- Hemocultivos negativos a las 48 horas.
- Estado afebril mínimo 24 horas.
- Evidencia de recuperación medular; esto puede variar en pacientes con bajo riesgo, ya que si cumple los otros dos criterios, más 72 horas de tratamiento empírico, se puede retirar el manejo antimicrobiano aún sin evidencia de recuperación medular <sup>12, 15</sup>.

En cuanto a hongos, en pacientes con alto riesgo de infección fúngica invasiva con neutropenia febril prolongada (>96 horas) y que no responde a antibióticos de amplio espectro apropiados, deberá iniciarse caspofungina o anfotericina B liposomal como terapia empírica; así mismo deberá sospecharse de infecciones bacterianas secundarias <sup>6, 12</sup>.

### **Tratamiento en situaciones especiales**

- Infección de catéter venoso central (CVC): Añadir glucopéptidos, como vancomicina o teicoplanina; así mismo considerar retirar el CVC en pacientes con bacteremia persistente a pesar de 48 horas de terapia antimicrobiana intravenosa adecuada.
- Radiografía sugestiva de neumonía: Añadir macrólido para cubrir microorganismos atípicos pensando en *Mycoplasma pneumoniae* o bien *Legionella*.
- Sospecha de infección viral: Considerar iniciar aciclovir en paciente con lesiones tipo vesiculares o bien pacientes sin mejoría.
- Sepsis intraabdominal: Betaláctamicos como protección contra microorganismos anaerobios; o bien considerar metronidazol intravenoso.
- Infección en la piel: Añadir un glucopéptido <sup>9</sup>.

En el Hospital del Niño Morelense, donde se realiza el presente estudio, se tiene como guía el siguiente plan de tratamiento inicial en todo paciente con neutropenia y fiebre:

1. Inicio empírico de ceftazidima 150 mg.kg.día intravenoso cada 8 horas (dosis tope: 6 gr.día) por hora dorada.
2. Reevaluación posterior con recuento absoluto de neutrófilos:
  - a. Alto riesgo (AR) por diagnóstico oncológico + Alto riesgo infección bacteriana invasiva (IBI): Piperacilina/tazobactam 300 mg.kg.día intravenoso cada 8 horas (dosis tope: 16 gr.día). Foco abdominal, sospecha de colitis neutropénica: piperacilina/tazobactam 300 mg.kg.día intravenoso cada 8 horas (dosis tope: 16 gr.día).
  - b. Riesgo habitual oncológico + AR IBI: cefepime 150 mg.kg.día intravenoso cada 8 horas monoterapia.
  - c. Riesgo habitual oncológico + No AR IBI: ceftazidima 150 mg.kg.día intravenoso cada 8 horas + clindamicina 40 mg.kg.día intravenoso cada 6 horas.
  - d. Paciente con choque séptico: Se inicia meropenem 120 mg.kg.día intravenoso cada 8 horas (dosis tope: 6gr.día) + vancomicina 40 mg.kg.día intravenoso cada 6 horas <sup>14</sup>.

Si alguna de las siguientes situaciones está presente, agregar vancomicina 40 mg.kg.día (o 400 mg.m2-dosis) cada 6 horas:

- Infección relacionada a catéter o de partes blandas en sitio de venopunción, vías intravenosas temporales o catéteres.
- Mucositis grado IV: definido por una mucositis fibrinosa confluyente, ulceración, dolor, necrosis, hemorragia, que incrementa el riesgo de infección estreptocócica (particularmente *Streptococcus viridans*).
- Colonización por neumococo resistente a penicilina-cefalosporinas o *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina.
- Diagnóstico de sospecha o confirmado de meningitis (incluyendo infecciones asociadas a derivaciones de SNC): Dosis a 60 mg.kg.día intravenoso cada 6 horas.
- Infección sospechada o confirmada por *Bacillus cereus* <sup>14</sup>.

## **Pronóstico**

La mortalidad asociada a neutropenia febril en la edad pediátrica, según diferentes literaturas es alrededor del 2 a 3% si se recibe tratamiento antimicrobiano oportuno; y esta aumenta hasta el 50% en los pacientes que no reciben antibioticoterapia en las primeras 48 horas de iniciado el cuadro <sup>4</sup>. Se ha encontrado mayor mortalidad en pacientes con infección por gram negativos, y aún más en pacientes con infecciones fúngicas <sup>7</sup>.

El pronóstico también suele ir ligado a los microorganismos encontrados y a su patrón de resistencia, en los últimos años, la Organización Mundial de la Salud, ha informado de los patrones de resistencia más críticos que pueden afectar la morbi-mortalidad; a continuación presentamos la lista publicada en 2017 en cuanto a patrones de susceptibilidad <sup>4</sup>:

### ***Prioridad crítica:***

- Acinetobacter baumannii: Resistente carbapenémicos.
- Pseudomona aeruginosa: Resistente a carbapenémicos.
- Enterobacterias: Resistentes a carbapenémicos.

### ***Prioridad elevada:***

- Enterococcus Faecium: Resistente a vancomicina.
- Staphylococcus aureus: Resistente a meticilina y resistente a vancomicina.
- Helicobacter pylori: Resistente a claritromicina.
- Campylobacter spp: Resistente a fluoroquinolonas. Salmonellae: Resistente a fluoroquinolonas.
- Salmonellae: Resistente a fluoroquinolonas.
- Neisseria gonorrhoeae: Resistente a cefalosporinas y fluoroquinolonas.

### ***Prioridad media:***

- Streptococcus pneumoniae: Sin sensibilidad a penicilina.
- Haemophilus influenzae: Resistente a ampicilina.
- Shigella spp: Resistente a fluoroquinolonas <sup>4</sup>.

## **Prevención**

El tratamiento antimicrobiano profiláctico puede implicar la administración de agentes antibacterianos en dosis de tratamiento como fluoroquinolonas a ciertos

pacientes de alto riesgo como aquellos con LMA o bien leucemia asociada a síndrome de Down; y la consideración de la profilaxis antimicótica con un triazol <sup>7</sup>.

Algunas guías internacionales como las pautas de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) de 2010, recomiendan el uso profiláctico de factores de crecimiento hematopoyético; en pacientes con riesgo alto (20% o más) de desarrollar neutropenia febril; sin embargo, aún la evidencia no ha llevado a su uso rutinario <sup>16</sup>.

## ANTECEDENTES

La neutropenia y fiebre es patología muy frecuente en niños con LLA que reciben quimioterapia, siendo una emergencia oncológica y una complicación grave independiente a la etapa de la enfermedad en que se dé <sup>3</sup>.

Se define como neutropenia aquel recuento absoluto de Neutrófilos menor a 1500/ $\mu$ L y fiebre a la temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  en dos mediciones o  $>38.5^{\circ}\text{C}$  en una medición única. Pudiendo presentar de 6 a 8 episodios durante el tratamiento, aumentando la morbimortalidad en dicho periodo <sup>3,17</sup>.

La elección de la terapia antimicrobiana empírica depende de varios factores como es la edad del paciente, la etiología asociada y principalmente de los microorganismos endémicos de cada centro hospitalario o región, sabiendo que el objetivo de esta es proporcionar una cobertura adecuada para los organismos virulentos, mientras se minimiza la exposición a antibióticos de amplio espectro <sup>17</sup>.

Por lo cual se debe monitorear periódicamente la epidemiología bacteriana de cada institución para así adecuar las guías con base al resultado obtenido de cada centro hospitalario y su población <sup>17</sup>.

En la última guía para neutropenia y fiebre del HNM publicada en 2022: “Guía de neutropenia y fiebre en paciente oncológico”, la cual no se realizó específicamente en pacientes con LLA, si no en pacientes pediátricos con cualquier tipo de cáncer; se hace un reporte de 3 años hasta el 2021, en el cual los principales microorganismos aislados en hemocultivos fueron:

- Bacilos gram negativos:

*Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido (*E. coli* productor de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE)).  
*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) BLEE (y no BLEE).

- Cocos gram positivos:

*S. epidermidis*.  
*S. aureus* meticilino sensible (*S. aureus* SAMS).

- Hongos:

*Candida albicans* (*C. albicans*).  
*Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) <sup>18</sup>.

En un estudio descriptivo retrospectivo realizado en Tailandia por Jungrungrueng y colaboradores, publicado en 2021; realizado en pacientes oncológicos pediátricos menores de 15 años con neutropenia y fiebre (n=563), el cual tuvo como objetivo describir el patrón de microorganismos causales; se recopiló de los expedientes las características clínicas y microorganismos causales, y se documentó aislamiento microbiológico en el 34.1% de los casos; encontrándose 214 patógenos, de los cuales 72% eran bacterias (48.6% bacterias gramnegativas y 23.4% grampositivas), 15% virus, 12.6% hongos, 0.4% *Mycobacterium tuberculosis*. De las bacterias gramnegativas, 23% fueron multirresistentes y 18% fueron resistentes a carbapenémicos; siendo los agentes gramnegativos multirresistentes los asociados a mayor morbilidad y mortalidad. Concluyendo con esto que existe una alta tasa de infección por organismos resistentes asociados a mayor morbilidad y mortalidad; por lo que la vigilancia continúa de los patrones de resistencia es de crucial importancia <sup>13</sup>.

En un estudio de serie de casos realizado en Ecuador por Fuentes y colaboradores en el año 2018, en niños y adolescentes (n=101) con LLA, y neutropenia y fiebre, con el objetivo de caracterizar la clínica y microorganismos de los episodios de neutropenia y fiebre; se revisaron historias clínicas de pacientes atendidos en el Hospital de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer de la ciudad de Guayaquil en un periodo de dos años, y se encontró que el 18.8% de los microorganismos aislados en hemocultivos eran Gram positivos; sin embargo, aún se encontró que un alto porcentaje el 60.4% no tuvieron ningún aislamiento; así mismo en cuanto al pronóstico, que el 25.7% de los pacientes fallecieron en el episodio de neutropenia, independientemente la fase de la quimioterapia; encontrándose aún una alta mortalidad asociada a neutropenia y fiebre; sin embargo, dicha mortalidad no se vio asociada con mayor frecuencia a ningún microorganismo; concluyendo con esto los autores que, si bien la mortalidad es alta, se necesitan más estudios para poder identificar con exactitud los agentes causales de neutropenia y fiebre causales de mayor mortalidad <sup>19</sup>.

En 2017, un estudio realizado por Kar y colaboradores, evaluó la evolución de los episodios de neutropenia en pacientes diagnosticados con patología hemato-oncológica. De total de los sujetos estudiados, el 73.5% tenían diagnóstico de LLA; se evaluaron un total de 200 episodios de neutropenia y fiebre; se encontró un mayor aislamiento de hemocultivos con bacterias Gram negativas (47.2%), con mayor incidencia de especies de *Klebsiella*; seguido de bacterias Gram positivas (38.2%), con mayor incidencia de especies de *Staphylococcus*. Concluyendo que los agentes más frecuentemente aislados en el centro estudiado son los gram negativos, sin embargo, es necesario determinar el microbioma patógeno de cada centro, ya que esto puede ser beneficioso para mejorar las tasas de supervivencia <sup>20</sup>.

En 2015 en Singapur, se realizó un estudio retrospectivo por Lam y colaboradores,

exclusivamente en niños con diagnóstico de LLA; en el estudio participaron 197 pacientes, con un total de 587 episodios de neutropenia y fiebre; con el objetivo de describir la etiología microbiológica y el resultado clínico de los episodios de neutropenia y fiebre inducida por quimioterapia.

La evaluación de los microorganismos causantes de los episodios de neutropenia y fiebre se realizó tanto en hemocultivos, urocultivo, coprocultivos y aspirado nasofaríngeo, hubo algún aislamiento en 22.7% (133 aislamientos), con igual incidencia de bacterias Gram positivas (36.4%) y bacterias Gram negativas, seguido de virus (17.4%) y hongos 8.4%; con mayor aislamiento de *S. aureus* (21.8%), *E. coli* (16.1%), *P. aeruginosa* (10.5%) y *K. pneumoniae* (6.5%).

Como conclusión se encontró que las bacterias Gram positivas y Gram negativas son los patógenos mayormente identificados; sin ser necesariamente multirresistentes<sup>21</sup>.

En México; se realizó un estudio en 2013 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez; en pacientes pediátricos con cáncer (29.2% pacientes con LLA) que tuvieron algún evento infeccioso; dicho estudio se hizo debido a que se observó que el uso temprano de antibióticos disminuye la morbi-mortalidad.

Se trató de un análisis descriptivo; en donde se encontraron 104 eventos infecciosos incluidos neutropenia y fiebre; se encontraron 7 bacteriemias, siendo las bacterias más frecuentemente aisladas cocos gram positivos en el 54.5%; principalmente:

- *Staphylococcus epidermidis*.
- *Enterococcus Faecium*.
- *Staphylococcus aureus*<sup>22</sup>.

En 2014 en México; se realizó otro estudio el cual fue de tipo transversal descriptivo con el objetivo de identificar los microorganismos que infectan a pacientes pediátricos con algún tipo de neoplasia en un episodio de neutropenia febril; de los pacientes estudiados el 48.98% tenían diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda; en hemocultivos el microorganismo para frecuente aislado fueron:

- *Staphylococcus aureus*.
- *Streptobacillus*.
- *Klebsiella sp.*

No se realizó patrones de susceptibilidad en dichos estudios<sup>23</sup>.

Con base en lo anterior; es importante realizar una actualización de los principales agentes microbianos que se han aislados en los hemocultivos de pacientes con LLA en los últimos años; para actualizar las guías internas de manejo de fiebre y neutropenia de esta institución, y por ende reducir la morbimortalidad en la población infantil del HNM con LLA y neutropenia febril; así como ser la base para la



actualización de otros protocolos ya establecidos.

Así mismo con la información obtenida y comparándola con los estudios reportados, y los agentes microbianos aislados en otras poblaciones y sus resistencias; podremos en futuros proyectos, verificar si es reproducible o no las guías de abordaje y manejo de otras instituciones; para reforzar las de la nuestra.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia y fiebre es la manifestación de una infección potencialmente letal en el paciente con leucemia linfoblástica aguda, y es la complicación más frecuente en este tipo de paciente, así como la causa del 50% de las muertes presentadas en pacientes con LLA <sup>24</sup>.

La evidencia ha demostrado que si esta manifestación no es abordada oportunamente dentro de las primeras 48 horas puede desencadenar eventos como la muerte o bien en el mejor de los casos en la prolongación de las estancias hospitalarias de dichos pacientes, que implican per se un riesgo de contraer alguna infección intrahospitalaria. Esto obliga al médico tratante iniciar un abordaje empírico con antibióticos de amplio espectro; sin embargo, se ha evidenciado que este tipo de abordaje contribuye ampliamente al desarrollo de multirresistencia bacteriana <sup>5, 7, 25</sup>.

De hecho, en las últimas décadas se ha reportado un incremento en la resistencia bacteriana a los antibióticos, ejemplo de ello son las cepas resistentes a antibióticos de amplio espectro, como las bacterias Gram negativas BLEE, enterococos resistentes a vancomicina y a meticilina por parte de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), este último asociado con el 50 a 67% de los casos de neutropenia y fiebre en paciente con LLA <sup>5, 25, 26</sup>.

Parte de las estrategias de monitorización de resistencia microbiana a antibióticos en los centros de atención médica, es la identificación de dichos microorganismos y su perfil de resistencia, información que es recopilada en bases de datos que permiten conocer la distribución y características de los microorganismos presentes en estos episodios de infecciones a fin de poder adecuar los antibióticos disponibles en dichas unidades en razón de las poblaciones microbiológicas presentes y sus perfiles de resistencia <sup>5</sup>.

Si bien existe información amplia sobre la multirresistencia a nivel mundial, la prevalencia de los microorganismos patógenos varía de región a región. Por ello, es necesario que cada centro Hospitalario conozca la epidemiología y patrones de resistencia de los microorganismos identificados y de sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos para realizar terapia empírica acorde a la realidad de cada institución, para con esto disminuir la morbimortalidad asociada a cada episodio de neutropenia <sup>5</sup>.

El HNM cuenta con una guía de manejo de neutropenia y fiebre; sin embargo, no se ha realizado un análisis respecto a la epidemiología, y a aquellos microorganismos identificados en los eventos de neutropenia y fiebre exclusivos de los pacientes con LLA, por lo cual es necesario conocer las características de los microorganismos presentes en estos eventos en los pacientes con LLA y poder a futuro adecuar las opciones terapéuticas a fin de disminuir el riesgo de generar resistencia

antimicrobiana mediante la disminución del uso indiscriminado de antimicrobianos de amplio espectro, lo que puede conllevar a otros tipos de infecciones por agentes resistentes en esta población de riesgo.

A pesar de los avances médicos en el tratamiento de la LLA, aún existe un vacío en el conocimiento sobre la incidencia, los patógenos involucrados y las mejores estrategias de manejo de los eventos de neutropenia y fiebre en estos pacientes sobre todo en países de bajos ingresos per cápita. Este proyecto pretende analizar de manera sistemática los reportes de hemocultivos, identificando patrones de infección y resistencia antimicrobiana que permitan contribuir a la formulación de directrices más precisas y basadas en evidencia para el manejo de estos eventos.

## **PREGUNTA INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los reportes de hemocultivos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda, que cursaron con episodios de neutropenia y fiebre, en el Hospital del Niño Morelense de enero de 2021 a noviembre de 2022?

## JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con LLA son propensos a presentar infecciones graves debidas a la supresión de la médula ósea y a la inmunosupresión causada por el tratamiento que culminan en complicaciones varias, entre ellas eventos de neutropenia y fiebre, siendo este último el principal enfoque del presente estudio.

En este proyecto se busca mejorar la comprensión de los eventos de neutropenia y fiebre en esta población pediátrica, a partir de conocer los microorganismos identificados en dichos eventos por medio de hemocultivos y su perfil de resistencia a antibióticos.

Los eventos de neutropenia y fiebre en pacientes con LLA, conllevan costos significativos referentes al tratamiento y estancias hospitalarias para los sistemas de salud y para las familias de los pacientes, por lo cual el manejo adecuado de estos eventos tal como lo destacan grupos líderes en el área, contribuye a reducir las hospitalizaciones prolongadas, las terapias innecesarias y los gastos médicos, aliviando la carga económica tanto para los sistemas de salud como para las familias de los pacientes.

La optimización y mejora de la especificidad del tratamiento antimicrobiano en estos eventos, se ha reportado que es posible mediante el conocimiento de la distribución de los microorganismos identificados en dichos eventos y sus perfiles de resistencia antimicrobiana, los cuales varían entre las regiones geográficas y cada centro hospitalario, por lo cual es necesario conocer los microorganismos de mayor frecuencia en la población con la cual se trata día a día, sabiendo que dicha investigación debe ser periódica.

El presente trabajo tiene como objetivo proporcionar información sobre las bacterias, virus, hongos o bien microorganismos específicos y su patrón de resistencia y susceptibilidad, presentes en los eventos de neutropenia y fiebre en los pacientes con LLA de nuestra institución, recordando que esta unidad abarca un sector importante de la población oncológica del estado de Morelos y nos permitirá tener un panorama del comportamiento y distribución de los microorganismos en el estado.

Por lo tanto, al tener tratamientos mejor dirigidos a los agentes específicos, permite reducir la morbimortalidad y mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias, al disminuir las hospitalizaciones y la incertidumbre causada por que pueden llevar al aislamiento social, la interrupción de la educación y la disminución de la calidad de vida.

Al comprender mejor los eventos de neutropenia y fiebre, se podrían implementar estrategias de apoyo psicosocial que ayuden a los pacientes y sus familias a enfrentar los desafíos emocionales y sociales asociados.

Lo anterior nos marcaría las pautas para futuros proyectos en busca de mejoras en la atención de los pacientes con LLA, ya que estos pueden llegar a tener en promedio 6 a 8 episodios de neutropenia y fiebre durante su tratamiento con quimioterapia, lo que lleva a una morbi-mortalidad más alta.

## **HIPÓTESIS**

Basados en los antecedentes, se espera que en los casos de neutropenia y fiebre de pacientes con LLA, las bacterias multirresistentes y productoras BLEE serán los patógenos encontrados con mayor frecuencia en hemocultivos positivos.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

1. Describir los reportes de hemocultivos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que cursaron con episodios de neutropenia y fiebre, en el Hospital del Niño Morelense de enero de 2021 a noviembre de 2022.

### **ESPECÍFICOS**

1. Describir las características de los microorganismos reportados en el informe de hemocultivos de pacientes con LLA que cursaron con episodios de neutropenia y fiebre.
2. Describir las frecuencias de los microorganismos identificados en hemocultivos de pacientes con LLA que cursaron con episodios de neutropenia y fiebre.
3. Describir los patrones de susceptibilidad y fenotipo de resistencia reportados en el informe de hemocultivos.



## **METODOLOGÍA**

### **TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO**

El presente proyecto de investigación es un estudio de tipo observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo. Que consiste en la identificación de pacientes con diagnóstico de LLA que hayan cursado por un evento de neutropenia y fiebre, y que fueron atendidos en el HNM en el periodo de enero 2021 a noviembre 2022.

### **VARIABLES DE INTERES**

Las variables principales del actual proyecto son:

1. Tipo de neutropenia.
2. Edad al diagnóstico de neutropenia.
3. Origen de la toma de muestra para hemocultivo.
4. Agente etiológico.
5. Tipo de susceptibilidad.
6. Fenotipo de resistencia.

Describiendo dichas variables a continuación:

#### **1. Tipo de neutropenia.**

Clasificación de gravedad de los eventos de neutropenia y fiebre, definida a partir del recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500, acompañado de un pico febril <sup>5</sup>. La cual se suele clasificar en: neutropenia profunda aquella <100 neutrófilos y no profunda es la que presenta >100 neutrófilos <sup>5</sup>.

Para el presente proyecto se manejará esta variable con las definiciones anteriores. El valor de esta variable se obtendrá mediante información encontrada en el apartado de laboratorios de la nota médica del expediente clínico electrónico.

#### **2. Edad al diagnóstico de neutropenia.**

Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento, hasta la ocurrencia del evento de neutropenia y fiebre <sup>27</sup>.

En el actual estudio, esta variable se calculará a partir de la diferencia de la fecha de nacimiento y la fecha confirmatoria de neutropenia y fiebre, registradas en la nota médica del expediente clínico del paciente.

#### **3. Origen de la toma de muestra para hemocultivo.**

Método diagnóstico para determinar la presencia de microorganismos en la sangre

<sup>27</sup>; de acuerdo al sitio de origen de la toma de muestra, se puede clasificar como hemocultivo central o periférico.

Para fines de este proyecto, esta variable se categorizará como central y periférica, siendo central cuando el origen parta de una vía venosa de mediano o gran calibre que llega directo al corazón (puede ser un dispositivo agudo o a permanencia), y periférico cuando el origen parta de una vía venosa de pequeño o mediano calibre que no llega directo al corazón. Para este proyecto el dato se obtendrá de los registros encontrados en las bitácoras de hemocultivos de la Unidad de Laboratorio Clínico del HNM.

#### **4. Agente etiológico.**

Se define como aquel organismo unicelular solo visible al microscopio encontrado en el hemocultivo, bien sea un virus, bacteria, hongo o parásito y que es capaz de desencadenar una enfermedad <sup>27</sup>. Descrito como el organismo biológico (virus, bacteria, hongo o parásito) que desencadena una enfermedad directamente o bien a consecuencias de sus toxinas <sup>28</sup>.

Para este proyecto, la variable se define como aquel microorganismo aislado en hemocultivos de pacientes con neutropenia y fiebre, el cual dependerá de la identificación realizada por el área de microbiología; su valor se obtendrá del reporte emitido por la unidad de Laboratorio clínico del HNM que se encuentra en las bitácoras de registros de hemocultivos o del historial clínico del paciente.

#### **5. Tipo de susceptibilidad.**

Es la clasificación del tipo de susceptibilidad que presenta el microorganismo identificado y se da por conjunto de características moleculares que determina su susceptibilidad ante un antibiótico <sup>28</sup>. La cual se obtiene mediante un sistema automatizado de identificación de microorganismos; definiendo como multisensible, aquel microorganismo que es sensible a más de una familia de antibióticos; y definiendo como multiresistente, aquel microorganismo que es resistente a más de una familia de antibióticos <sup>28</sup>.

En el actual proyecto se obtendrá este valor del reporte emitido por la Unidad de Laboratorio Clínico del HNM, en las bitácoras de este o bien en el expediente clínico; y se clasificara según el número de antibióticos a los que es susceptible o no.

#### **6. Fenotipo de resistencia.**

Es la característica que determina la resistencia de un microorganismo ante un antibiótico <sup>28</sup>.

En el actual proyecto se obtendrá este valor, del reporte emitido por la Unidad de Laboratorio Clínico del HNM, en las bitácoras de este o bien en el expediente clínico; y se clasificará según el fenotipo específico de resistencia de cada microorganismo; bien sea BLEE ( $\beta$ -lactamasas de espectro extendido), MRSA (Meticilino resistente) o AMPC (serin betalactamasas).

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	ESCALA MEDICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADORES O DEFINICIÓN OPERACIONAL	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN
<b>Tipo de neutropenia</b>	Clasificación de neutropenia que es aquel recuento absoluto de neutrófilos menor a 1500 y que definiremos según su grado <sup>5</sup>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Profunda	Recuento de neutrófilos en biometría hemática inicial menor 100	El valor de esta variable, se obtendrá mediante la información que se recabe de la nota médica del expediente clínico electrónico del hospital
				No profunda	Recuento de neutrófilos en biometría hemática inicial mayor 100	
<b>Edad al diagnóstico de neutropenia y fiebre</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento, hasta la ocurrencia del evento de neutropenia y fiebre <sup>27</sup>	Cuantitativa continua	Ordinal	Años	Tiempo en años, transcurrido desde su nacimiento hasta el diagnóstico confirmatorio de neutropenia y fiebre	El resultado se obtendrá del cálculo de la diferencia de la fecha de nacimiento y la fecha de ocurrencia del evento.
<b>Origen de la toma de muestra para hemocultivo</b>	Sitio del cual fue tomado el hemocultivo, definiendo hemocultivo como la prueba para determinar la presencia de diferentes microorganismos en la sangre, pudiendo obtenerse bien sea por una muestra periférica o central <sup>27</sup>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Central	Vía venosa de mediano o gran calibre que llega directo al corazón	Se obtendrá el valor de las bitácoras de hemocultivos de la Unidad de Laboratorio Clínico del HNM.
				Periférico	Vía venosa de pequeño a mediano calibre, que no llega directo al corazón	
<b>Agente etiológico</b>	Organismo unicelular solo visible al microscopio encontrado en el hemocultivo <sup>27, 28</sup>	Cualitativa politémica	Nominal	Nombres de los microorganismos aislados en hemocultivos	Microorganismo aislado en hemocultivos de paciente con neutropenia febril	Su valor se obtendrá de las bitácoras de hemocultivos de la Unidad de Laboratorio Clínico del HNM.
<b>Tipo de susceptibilidad</b>	Conjunto de características que determinan la susceptibilidad de un microorganismo ante un antibiótico <sup>28</sup>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Multisensible	Microorganismo que es sensible a más de una familia de antibióticos	Su valor se obtendrá del reporte emitido por la Unidad de Laboratorio Clínico del HNM, en las bitácoras del mismo o bien en el expediente clínico
				Multirresistente	Microorganismo que es resistente a más de una familia de antibióticos	
<b>Fenotipo de resistencia</b>	Es la característica que determina la resistencia de un microorganismo ante un antibiótico <sup>28</sup>	Cualitativa politémica	Nominal	BLEE (β-lactamasas de espectro extendido) MRSA (Meticilino resistente) AMPC (serin betalactamasas)	Es la característica que presentan los microorganismos ante la exposición a antibióticos; creando cierta resistencia	Su valor se obtendrá del reporte emitido por la Unidad de Laboratorio Clínico del HNM, en las bitácoras del mismo o bien en el expediente clínico

## UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA que cursaron con un episodio de neutropenia y fiebre que acudieron al servicio de oncología atendidos en el HNM en el periodo de enero de 2021 a noviembre de 2022.

## MUESTRA

El tipo de muestreo fue no probabilístico, por conveniencia. Al ser este un estudio exploratorio, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de LLA que hubieran presentado algún episodio de neutropenia y fiebre, tomando como caso cada episodio de neutropenia y fiebre, independientemente de ser en un mismo paciente; durante enero de 2021 a noviembre de 2022 y que cumplieron con los siguientes criterios:

### **Criterios de selección**

- Criterios de inclusión:
  - Pacientes con diagnóstico de LLA que presentaron un evento de neutropenia y fiebre y que ingresaron al HNM.
  - Pacientes con diagnóstico neutropenia y fiebre que se les indicó toma de hemocultivos.
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes con diagnósticos de neutropenia y fiebre bajo tratamiento antibiótico de amplio espectro durante las últimas dos semanas.
- Criterios de eliminación:
  - Pacientes con hemocultivo sin desarrollo.
  - Expediente electrónico incompleto.

## MÉTODOS Y PROCEDIMIENTOS

### **Adquisición de datos y generación de base de datos.**

A continuación, se describe el proceso para la adquisición de datos el cual se realizó de manera retrospectiva, así como las directrices para la generación de la base de datos:

1. Identificación de los pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre y hemocultivos positivos, en la base de datos del sistema del archivo clínico y bacteriología de enero 2021 a noviembre 2022.
2. Recolección de expedientes que cumplieron con los criterios de selección para participar en el estudio.
3. Se revisaron los reportes de resultados de Hemocultivo emitidos por la Unidad de laboratorio clínico del HNM.
4. Se tomó cada episodio de neutropenia y fiebre como un caso; independientemente que un mismo paciente tenga varios episodios durante el periodo de tiempo previamente mencionado.
5. Se recabaron los datos en hoja impresa de llenado de datos (anexo 1), la cual fue llenada por el investigador principal, mismo, que resguardó dicha información.
6. Posteriormente se recabaron los datos en una hoja de registro hecha expresamente para tal fin en una hoja de cálculo tipo programa Excel y después se organizó en una base de datos con el programa SPSS (v29.0.0.0.)
7. Se realizó el análisis estadístico e interpretación de los resultados.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se empleó estadística descriptiva de los resultados; para variables cuantitativas se reportó media y desviación estándar para variables con distribución normal; mientras que para variables sin distribución normal se reportaron medidas de tendencia central y dispersión como mediana y rangos intercuartilo, mientras que para las variables cualitativas se analizaron frecuencias y proporciones. La representación de los resultados se realizó a través de tablas y gráficos diseñados con el programa SPSS (v29.0.0.0.). Es importante mencionar que la intención de este proyecto es describir los hemocultivos de pacientes con LLA que cursaron por episodios de neutropenia y fiebre sin embargo, no se realizó un abordaje estadístico.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este estudio cuenta con las limitaciones propias de un estudio retrospectivo observacional y en el cual se realizó un muestreo por conveniencia consecutiva. Es de destacar que los datos existentes sobre los que se trabajó en este proyecto pudieron estar incompletos o inexactos, o haberse medido de formas no ideales, para responder a la pregunta de investigación.

La selección del tipo de muestreo es de tipo no probabilística por lo que es posible que se haya generado un sesgo estadístico. Sin embargo, la finalidad de este estudio es exploratoria con el fin de conocer cuál es la tendencia de comportamiento de la población y la incidencia de las variables de estudio, para servir como soporte en proyectos futuros.

Dentro de las limitaciones del estudio, no se tomaron en cuenta para la estadística, todos aquellos aislamientos que se consideraron y se mencionó en el expediente como contaminación microbiológica o que no se tomaron con la técnica o en el momento adecuado.



## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto atiende las declaraciones internacionales de la 18ª Asamblea Médica Mundial realizada en Helsinki, Finlandia y su última actualización de la 64ª Asamblea General, realizada en Fortaleza, Brasil en octubre del 2013.

Así como la ley General de Salud en su título primero disposiciones generales:

- Artículo 1.
- Artículo 2 fracción 7.
- Artículo 3 fracción 11 título 5º.
- Artículo 96.
- Artículo 97.
- Artículo 98.
- Artículo 99.
- Artículo 100.
- Artículo 101.
- Artículo 102.
- Artículo 103.

Atendiendo el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y el reglamento de la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios.

El presente trabajo se considera como un estudio sin riesgo, ya que se trata de una investigación documental, para lo cual se utilizaron datos de expedientes clínicos, en los que no hay intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales.

El proyecto es un estudio retrospectivo en el cual se tuvo acceso a la información disponible en los historiales clínicos y reportes del servicio de oncología.

Aclaremos que no se resguardó la información referente al nombre del paciente, o algún dato de identificación personal oficial de los pacientes, con el fin de resguardar la confidencialidad del mismo pero fue necesario hacer uso del nombre de los pacientes en una única ocasión y esta fue al momento de corroborar que tanto el nombre y número del historial clínico registrado en la plataforma de Histoclin sean el mismo.

De igual forma aclaramos que no se realizó registro de ninguna de las base de datos del trabajo y material de difusión de los resultados del proyecto o del nombre del paciente con el fin de resguardar su identidad y datos sensibles, para ello se emplearon claves alfanuméricas que en ningún momento podrán dar indicios de la identidad del paciente o algún otro dato que pudiera identificar al mismo.

El presente proyecto no generó beneficios para los pacientes incorporados al mismo, ya

que fue un estudio retrospectivo, donde las variables del paciente ya no fueron modificables, pero sirve para mejorar el conocimiento que se tiene sobre neutropenia y fiebre en el paciente con LLA, lo cual será un acercamiento para establecer mejores estrategias para su manejo y disminución de comorbilidades y mortalidad, en futuros pacientes, atendidos en nuestra institución.

De igual forma el proyecto no generó ningún riesgo para el paciente más allá de los riesgos que implican el manejo de información confidencial del mismo, destacamos que todo el personal que colaboró en dicho proyecto se manejó dentro de lo estipulado por la Ley General de Protección de Datos Personales en posesión de particulares; siguiendo los lineamientos y precauciones antes mencionadas.

Al final se difundirán los resultados para conocimiento de toda la comunidad médica en beneficio de los pacientes que padecen esta enfermedad y de la institución en la cual se llevó a cabo el estudio; resguardando en todo momento la identidad de los pacientes estudiados, y sus datos personales que pudieran identificarlos.

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

El presente proyecto no requirió del acceso de muestras biológicas o acceso a material biológico-infeccioso para su realización.

## **VIABILIDAD Y NECESIDADES DEL PROYECTO**

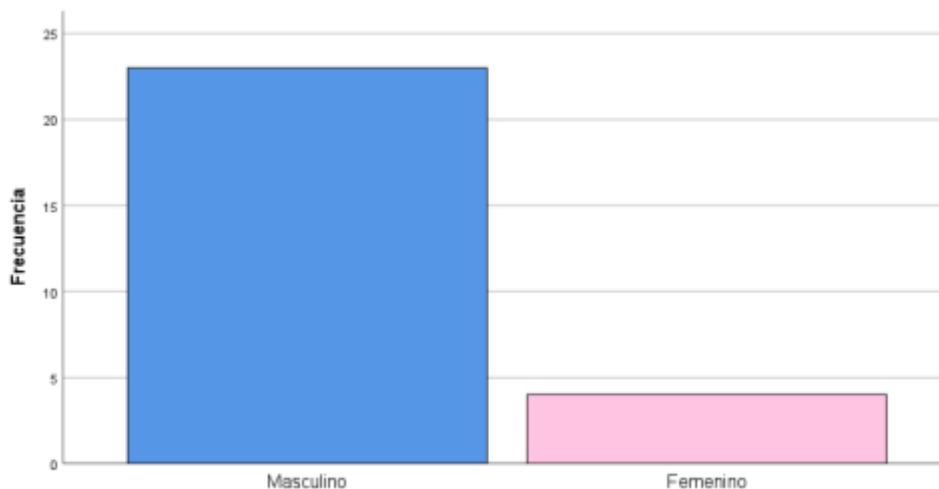
Para el desarrollo de este proyecto se hizo uso de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de LLA que cursaron con un episodio de neutropenia y fiebre por lo cual no requirió de alguna inversión por parte del HNM; salvo la facilitación de una computadora con acceso al Sistema Electrónico de Historial Clínico. Todos los elementos para manejo de información, recolección, y análisis, se hicieron por parte de los investigadores.

Destacamos que el proyecto se realizó como parte de los requisitos para la obtención del grado en especialidad en Pediatría Médica que oferta el Hospital del Niño Morelense, por lo cual entre los entregables de este proyecto se encuentra una tesis de especialidad y la presentación del trabajo en foros médicos de divulgación.

## RESULTADOS

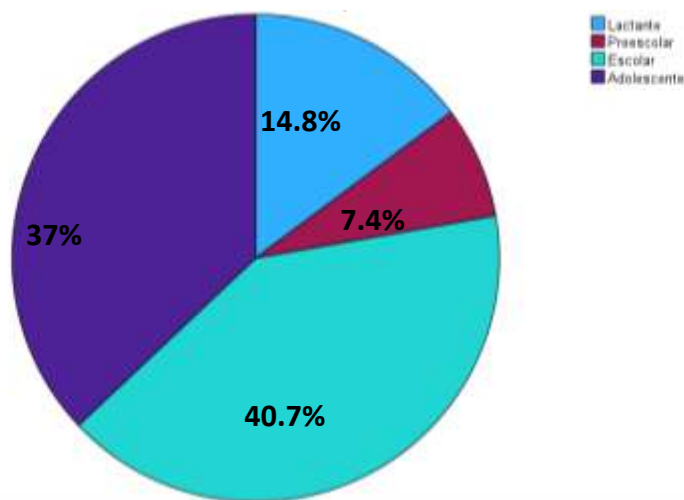
Se obtuvieron un total de 27 casos que cumplían con los criterios establecidos, en un periodo de enero de 2021 a noviembre 2022.

Del total de casos el 85.2% (n=23) fueron del sexo masculino y 14.8% (n=4) del sexo femenino, **gráfico 1**.



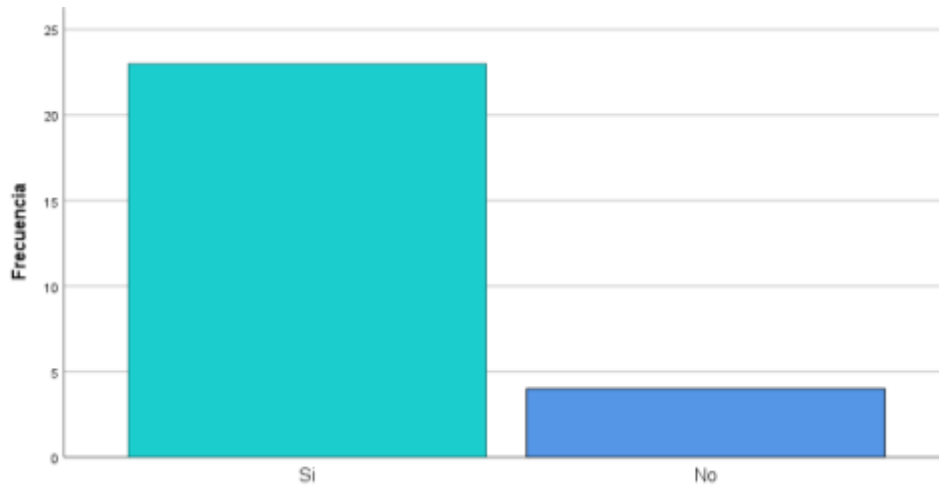
**Gráfico 1. Distribución por sexo.**

La mayor incidencia fue en escolares con un 40.7% (n=11) y en menor porción preescolares con un 7.4% (n=2); la distribución completa se muestra en el **gráfico 2**. Considerando como lactantes los pacientes menores de 2 años de edad, preescolares menores de 6 años de edad, escolares menores de 12 años de edad y adolescentes mayores de 12 años de edad.



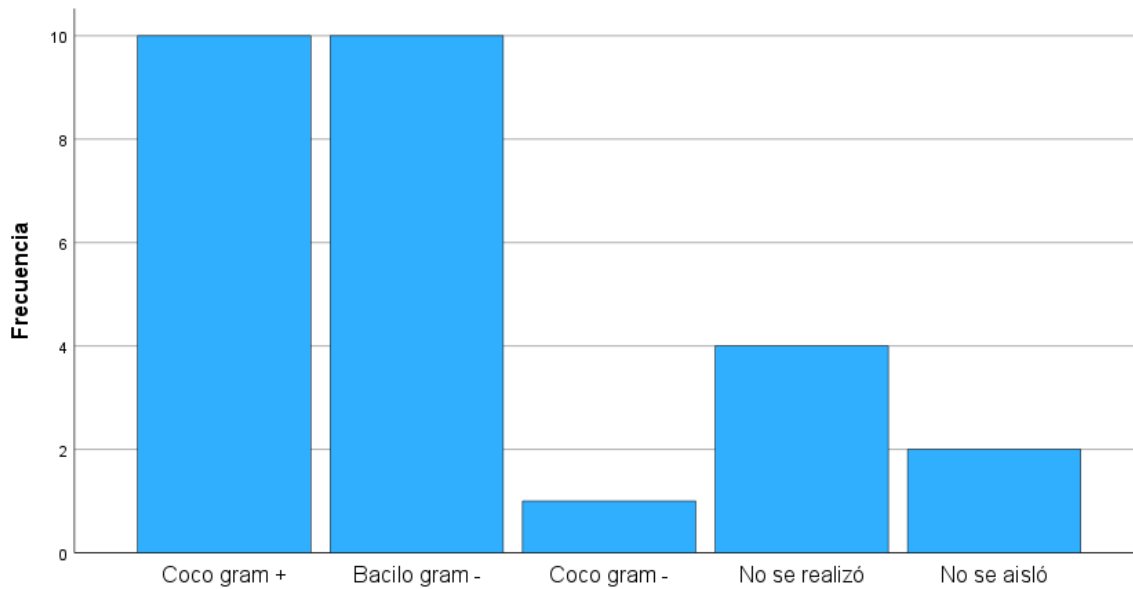
**Gráfico 2. Distribución por grupo etario.**

El 85.2% (n=23) de los casos analizados presentó neutropenia profunda al momento del diagnóstico, **gráfico 3**.



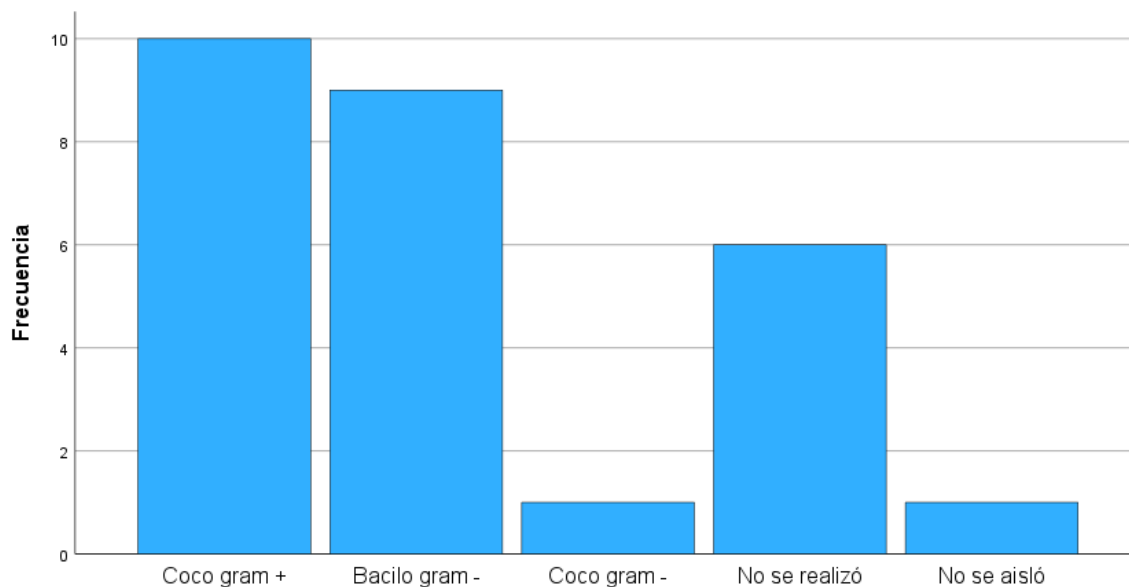
**Gráfico 3. Distribución según el grado de neutropenia.**

De los 27 casos estudiados, se encontró que hemocultivos periféricos se realizaron n=23 y hemocultivos centrales n=21. En los hemocultivos periféricos se encontró una mayor incidencia de cocos gram positivos n=10 y bacilos gram negativos n=10, **gráfico 4**.



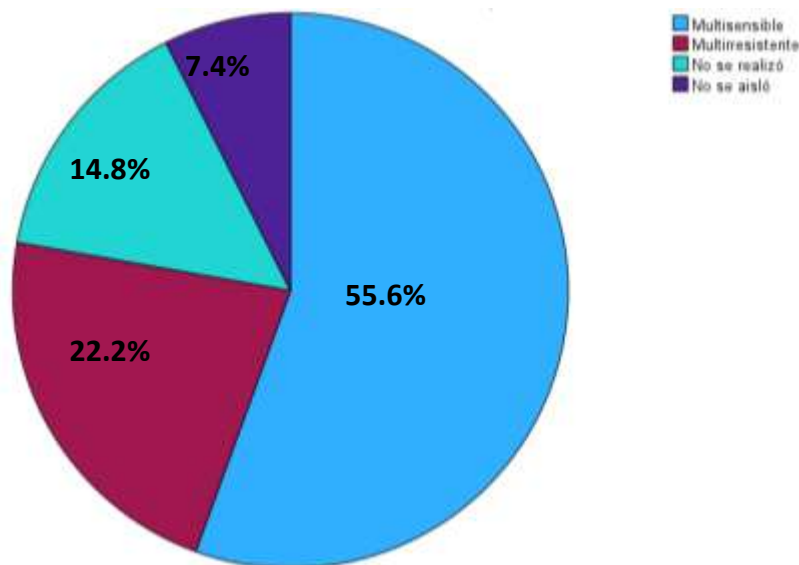
**Gráfico 4. Distribución general de patógenos en hemocultivos periféricos.**

En los hemocultivos centrales se encontró mayor incidencia de cocos gram positivos n=10, seguido de bacilos gram negativos n=9, **gráfico 5**.



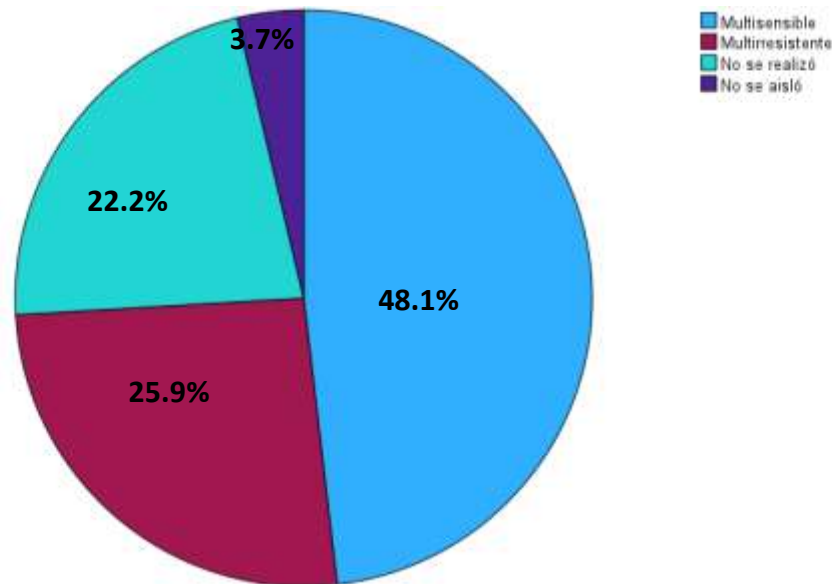
**Gráfico 5. Distribución general de patógenos en hemocultivos centrales.**

En los hemocultivos periféricos el 55.6% (n=15) fueron patógenos multisensibles y el 22.2% (n=6) fueron patógenos multirresistentes, siendo de estos últimos el 50% bacterias gram negativas, **gráfico 6**.



**Gráfico 6. Sensibilidad y resistencia en hemocultivos periféricos.**

En los hemocultivos centrales el 48.1% (n=13) fueron patógenos multisensibles y el 25.9% (n=7) fueron patógenos multirresistentes, de estos últimos el 42.8% fueron bacterias gram negativas **gráfico 7**.



**Gráfico 7. Sensibilidad y resistencia en hemocultivos centrales.**

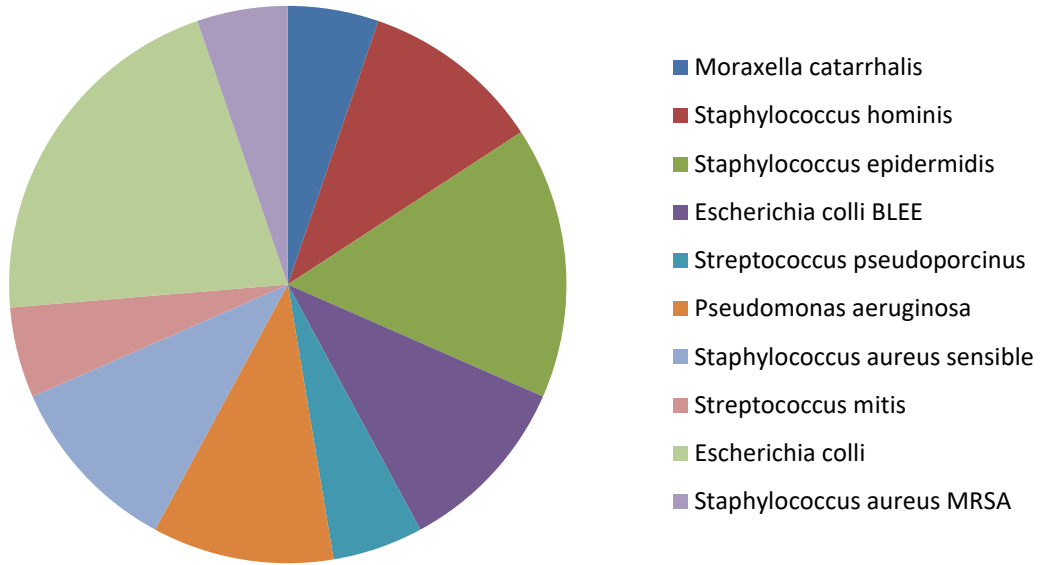
En cuanto a patrones específicos de resistencia, en los hemocultivos periféricos se encontró que el 11.1% (n=3) fueron BLEE, el 3.7% (n=1) fueron MRSA y no se encontró ningún AMPC.

En los hemocultivos centrales se encontró que el 7.4% (n=2) fueron BLEE, el 3.7% (n=1) fueron MRSA y no se encontró ningún AMPC.

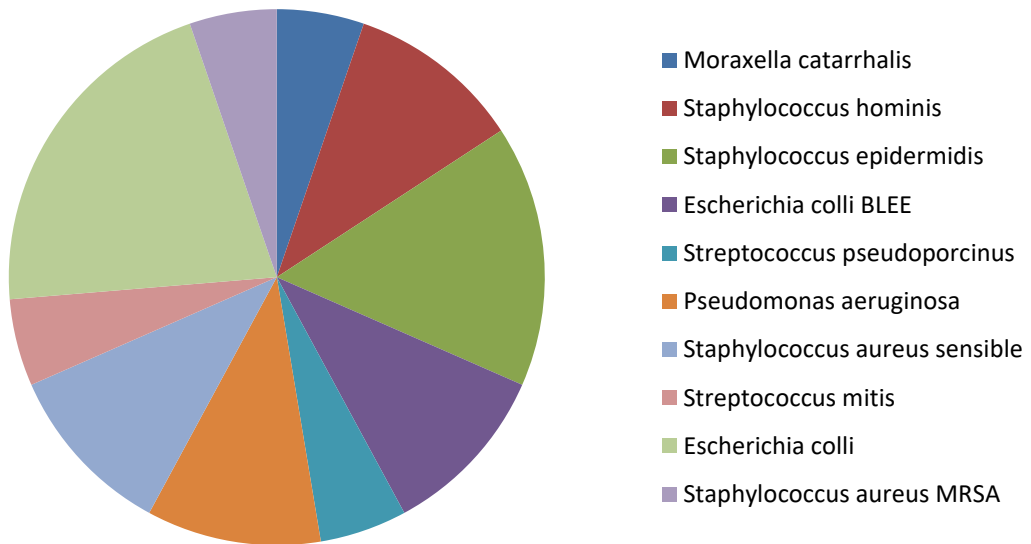
Los microorganismos específicos aislados en hemocultivos periféricos fueron *E. coli* 14.8% (n=4), *Staphylococcus aureus* 14.8% (n=4), *E. coli* BLEE 11.1% (n=3), el resto se muestra en el **gráfico 8**.

Los microorganismos específicos aislados en hemocultivos centrales fueron *E. coli* 14.8% (n=4), *Staphylococcus aureus* 11.1% (n=3), *Staphylococcus epidermidis* 11.1% (n=3), el resto se muestra en el **gráfico 9**.





**Gráfico 8. Patógenos encontrado en hemocultivos periféricos.**



**Gráfico 9. Patógenos encontrado en hemocultivos centrales.**

## DISCUSIÓN

El papel de los episodios de neutropenia y fiebre en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, continua siendo de vital importancia para la morbi-mortalidad de los mismos, por lo que es importante el conocimiento de los mismos y principalmente de los agentes causales de dichos episodios.

Por lo que a continuación discutimos lo encontrado en nuestra investigación, comparado con otros estudios similares a nivel mundial, con el fin de conocer los aislamientos de hemocultivos en nuestra población y con esto en un futuro poder comparar y reproducir o no los tratamientos antimicrobianos utilizados en otras poblaciones similares a la nuestra, es decir población pediátrica con diagnóstico de LLA, que cursaron con algún episodio de neutropenia y fiebre.

En primer lugar, en un estudio prospectivo realizado en Brasil, y publicado en el año 2021 por Faria Lima y colaboradores; que se realizó en pacientes pediátricos con cáncer que tuvieron algún episodio de neutropenia y fiebre, que tuvo como objetivo principal identificar los factores de riesgo asociados en cada episodio de neutropenia y fiebre; así como conocer los principales microorganismos aislados, siendo esto último lo que tomamos como mayor importancia para nuestra investigación. De todos los casos estudiados, cabe destacar que el 58% de los casos no se identificó un foco infeccioso específico esto similar a lo reportado en la literatura; sin embargo, en 15.6% (n=27) de los casos se encontró infección del torrente sanguíneo (septicemia), y dichos casos la mayoría de aislamiento fue con identificación de bacterias gram negativas en un 52%<sup>10</sup>.

En nuestro estudio tuvimos una muestra total de 27 casos con aislamiento positivo, se aislaron bacterias gram negativas en un 47.8% de los hemocultivos periféricos y 47.6% de los hemocultivos centrales; versus aislamiento de bacterias gram positivas en un 43.4% los hemocultivos periféricos y 47.6% de los hemocultivos centrales; que si bien la diferencia no fue significativa, si continúa existiendo un mayor predominio de bacterias gram negativas como lo menciona la literatura.

Lo anterior también se apoya por otro estudio realizado por Kar y colaboradores en el año de 2017 en Turquía, en donde se estudiaron 200 episodios de neutropenia y fiebre en pacientes oncológicos no exclusivamente pacientes pediátricos; encontrando predominio de aislamientos en hemocultivos, bacterias gram negativas en el 47.2% de los casos siendo la *Klesiella* la más comúnmente tipificada<sup>20</sup>, a diferencia de nuestro estudio que fue *E. Coli* sensible; ambos estudios con predominio de aislamientos bacterias gram negativas.

Otro estudio publicado en el año 2015 por Lam y colaboradores en Singapur, exclusivo en población pediátrica con diagnóstico de LLA que curso con episodios de neutropenia y fiebre; cuyo objetivo principal fue describir los aislamientos en cultivos; sin embargo, no fue específicamente en hemocultivos, sino también otros sitios de aislamientos; sabemos que estos pacientes al ser inmunocomprometidos pueden cursar con septicemia y sin un foco localizado; dentro de los principales microorganismos aislados

en dicho estudio se encontraron tanto bacterias gram positivas como gram negativas; predominando *S. aureus* y *E. coli* respectivamente; no encontrándose ninguna bacteria multiresistente <sup>21</sup>; al igual que en nuestro estudio las bacterias predominantes fueron *E. coli* y *S. aureus*; sin embargo, en nuestro estudio si hubo la presencia de bacterias gram negativas multiresistentes.

Por otra parte, existe otro estudio descriptivo retrospectivo realizado en Tailandia por Jungrungrueng y colaboradores, publicado en el año 2021; en pacientes pediátricos menores de 15 años de edad con alguna patología oncológica y que cursaran con episodios de neutropenia y fiebre, en el cual se buscó intencionadamente describir los microorganismos causales de infección y su susceptibilidad antimicrobiana; en donde se estudiaron un total de 563 episodios de neutropenia y fiebre en un periodo de 5 años; se encontró en primer lugar que la enfermedad más frecuente relacionada con neutropenia y fiebre fue la leucemia linfoblástica aguda en 42.7%; lo cual lo convierte en un estudio de mayor interés para la presente investigación, ya que es la población estudiada específicamente en nuestro estudio. Se documentó aislamiento microbiológico en el 34.1% de los casos; encontrándose 214 patógenos, de los cuales 72% eran bacterias (siendo 48.6% bacterias gramnegativas y 23.4% grampositivas), 15% virus, 12.6% hongos, 0.4% mycobacterium tuberculosis. Del total de las bacterias gramnegativas, que fueron las más frecuentes, 23% fueron multiresistentes <sup>13</sup>.

En nuestro estudio como ya se mencionó previamente la mayor incidencia fue de bacterias gram negativas con un porcentaje global tanto en hemocultivos centrales como periféricos de 47.7%, lo cual es comparable con dicho estudio realizado en Tailandia, sin embargo; nuestro estudio ha sido similar a los estudios antes mencionados, sin embargo, si difiere del actual de Jungrungrueng y colaboradores, ya que la disminución de bacterias gram positivas es muy notoria, esto pudiera deberse a que el tamaño de la muestra es mayor en comparación a la nuestra <sup>13</sup>.

En cuanto a la resistencia bacteriana, en nuestro estudio hubo mayor incidencia de multiresistencia en bacterias gram negativas; comparando con el estudio de Jungrungrueng y colaboradores, las bacterias gram negativas multiresistentes fueron el 28.5% (n=6) vs el 23% del estudio realizado en Tailandia <sup>13</sup>.

En cuanto al patrón de resistencias bacterianas en un estudio publicado en el año 2022 por Bello y colaboradores en Chile; realizado en pacientes con alguna patología oncohematológica en episodios de neutropenia y fiebre; donde se buscó como objetivo principal describir los microorganismos aislados y su patrón de susceptibilidad. Se encontró que el mayor número de aislamientos de los casos fueron bacterias gram negativas hasta en un 75.8% principalmente enterobacterias como *K. pneumoniae* y *E. coli*; así mismo dentro de dichas enterobacterias se encontró que ninguna fue multiresistente; el 16.4% de las mismas se reportaron como BLEE positivas<sup>29</sup>; lo anterior siendo diferente con nuestro estudio en el HNM, donde si encontramos patógenos multiresistentes; siendo en su mayoría bacterias gram negativas tanto en hemocultivos periféricos como centrales; y en específico en cuanto a bacterias gram negativas si hubo

BLEE positivas en promedio 9.2% siendo un poco menor el porcentaje en nuestra población sin embargo, el tamaño de la muestra fue menor; lo que puede hacer que dichos porcentajes varíen; y esto último también podría explicar el mayor porcentaje de bacterias gram negativas aisladas en el estudio de Bello y colaboradores.

Comparando nuestra investigación, con otras investigaciones; realizadas en México, una en el año 2013 en el Hospital Infantil de México y otra en el año 2014 en el Instituto Estatal de Cancerología de Acapulco, Guerrero. Encontramos que en la primera publicación se estudiaron pacientes pediátricos con algún tipo de cáncer, de los cuales 29.2% fueron pacientes con LLA, evaluando en total 104 eventos de neutropenia y fiebre; siendo los principales microorganismos aislados en dichos episodios cocos gram positivos, principalmente *Staphylococcus epidermidis*<sup>22</sup>.

Por otra parte, con respecto al estudio realizado en Guerrero, en donde del total de pacientes el 48.98% tuvieron LLA con un episodio de neutropenia y fiebre; siendo mayor que el porcentaje que en el estudio previo, lo que lo convierte más comparable con nuestra población, que fueron específicamente pacientes pediátricos con LLA; se encontró el mayor aislamiento de hemocultivos con *Staphylococcus aureus*<sup>23</sup>; sin embargo, en ningún de los dos estudios se mencionan patrones de susceptibilidad por lo que se desconocen patrones de resistencia.

A pesar de ser dos estudios en pacientes mexicanos y pediátricos, ambos tuvieron mayor aislamiento de bacterias gram positivas, a diferencia de nuestro estudio que hubo mayor incidencia de gram negativos; sin embargo, la diferencia fue poco significativa en nuestros resultados entre gram positivos y gram negativos; lo anterior puede diferir con dichos estudios mexicanos debido a ser tamaños de muestras diferentes o bien también a que dichos estudios a diferencia del nuestro no fueron exclusivos en pacientes con LLA.

Finalmente enfocándonos un poco más en lo reportado en nuestra población morelense; y comparando nuestro estudio con los últimos lineamientos internos realizados para manejo de neutropenia y fiebre del HNM publicados en 2022; en donde se realizó un análisis en pacientes pediátricos con cualquier tipo de cáncer de nuestra institución, en cuanto al de aislamientos de hemocultivos por 3 años hasta el año 2021; sin embargo, como principal diferencia con nuestro estudio es que en este se incluyeron únicamente pacientes con LLA y se analizó un periodo de tiempo más corto, es decir solo 2 años, hasta el año 2022.

En dichos lineamientos mencionados anteriormente, el mayor aislamiento fue de bacterias gram negativas principalmente *E. Colli* BLEE positivo; seguido de bacterias gram positivas principalmente *S. epidermidis* y finalmente hongos principalmente *C. albicans*<sup>18</sup>; hacemos la comparación de nuestro estudio, donde el mayor aislamiento fue *E. Colli* no BLEE, seguido de *S. aureus* y no hubo ningún hongo presente; con esto podemos darnos cuenta que a pesar de ser microorganismos de familias similares, la incidencia va cambiando incluso en el mismo centro hospitalario, que si bien esto puede

verse influenciado por la muestra más selecta de nuestro estudio al solo incluir pacientes con LLA, si es importante una actualización continua de la biota patológica de cada institución.

## CONCLUSIONES

1. La mayor incidencia de microorganismos aislados de enero 2021 a noviembre 2022 en un episodio de neutropenia y fiebre en nuestra población pediátrica del HNM con LLA es de bacterias, independiente a si la muestra es tomada por medio de un hemocultivo central o bien periférico; no encontrándose aislamientos fúngicos pese a que la literatura lo reporta como una causa importante de sepsis en la población oncológica
2. Si bien en su mayoría el mayor aislamiento fue de bacterias gram negativas, en nuestra población no es significativa la diferencia comparado bacterias gram positivas, siendo similares los aislamientos, como lo reportado en otros centros.
3. En nuestra población, se encuentra mayor incidencia de bacterias multisensibles a antimicrobianos; sin embargo, aunque el porcentaje es bajo, se continúa con presencia de bacterias multirresistentes, en su mayoría gram negativas.
4. Existe disminución de bacterias BLEE positivas en comparación con estudios de años previos en la población del HNM con neutropenia y fiebre.
5. El mayor aislamiento en nuestra institución continúan siendo *E. Coli*; seguido de *S. aureus* como lo reportado en otros estudios similares.
6. Los resultados pueden variar en futuros estudios si se amplía el número de años estudiados para hacer una muestra más significativa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chih Chang JH, Poppe MM, Hua CH, Marcus KJ, Esiashvili N. Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood Cancer*. (2020). May;68 Suppl 2:e28371. doi: 10.1002/pbc.28371. PMID: 33818880.
2. García Bernal M, Badell Serra I. Leucemia en la infancia: signos de alerta. *Anales de Pediatría*. (2012). doi: 10.1016/S1696-2818(12)70058-6.
3. Vigilancia Epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de la salud, Washington D.C. Organización Panamericana de la Salud (2012).
4. Jiménez Morales S, Hidalgo Miranda A, Ramírez Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. *Boletín Médico Hospital Infantil México*. (2017). doi:https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2016.07.007.
5. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias *Revista Chilena Infectología*. (2018); 35(1):62-71. Spanish. doi: 10.4067/s0716- 10182018000100062. PMID: 29652973.
6. Santolaya ME, Contardo V, Torres JP, López Medina E, Rosanova MT, Alvarez AM, Gutiérrez V, Claverie X et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. (2021). *Rev Chilena Infectol* 2021; 38 (6) 857-909.
7. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatr ChildHealth (Oxford)*. 2020 Mar;30(3):93-97. doi: 10.1016/j.paed.2019.12.002. Epub 2020 Jan 24. PMID: 32336983; PMCID: PMC7172100.
8. Stephanos K, Dubbs SB. Pediatric hematologic and oncologic emergencies. *Emergency Medicine Clinics of North America*. (2021). doi: 10.1016/j.emc.2021.04.007. PMID: 34215402.
9. Cennamo F, Masetti R, Largo P, Argentiero A, Pession A, Esposito S. Update on febrile neutropenia in pediatric oncological patients undergoing Chemotherapy. *Children* (2021). doi: 10.3390/children8121086. PMCID: PMC8700030.
10. Faria Lima MA, Sá Rodrigues KE, Fonseca Vanucci M, Lebron da Silva PL, Baeta T, Paiva Oliveira I, Castro Romanelli RM. Bloodstream infection in pediatric patients with febrile neutropenia induced by chemotherapy. *Hematology transfusion cell therapy*.

(2021).

doi: 10.1016/j.htct.2021.08.005. PMID: 33854800; PMCID: PMC10244251.

11. Castro Martínez L, Choperena Morante A, Gutiérrez Cuesta J. Neutropenia febril en pacientes con neoplasias hematológicas y microorganismos asociados a la infección. Universidad de San Buenaventura. (2017). Colombia.
12. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *Journal of clinical oncology*. (2017). *J Clin Oncol* 2017 Jun 20;35(18):2082-2094.  
doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017.
13. Jungrungrueng T, Anugulruengkitt S, Lauhasurayotin S, Chiengthong K, Poparn H, Sosothikul D, Techavichit P. The Pattern of Microorganisms and Drug Susceptibility in Pediatric Oncologic Patients with Febrile Neutropenia. *J Pathog*. (2021) Mar 29;2021:6692827.  
doi: 10.1155/2021/6692827. PMID: 33854800; PMCID: PMC8021465.
14. Avilés Robles MJ, Reyes López A, Otero Mendoza FJ, Valencia Garin AU, Peñaloza González JG, Rosales Uribe RE, Muñoz Hernández O, Garduño Espinosa J et al. Safety and efficacy of step-down to oral outpatient treatment versus inpatient antimicrobial treatment in pediatric cancer patients with febrile neutropenia: A noninferiority multicenter randomized clinical trial. *Pediatric Blood & Cancer*. (2020). *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Jun;67(6):e28251.  
doi: 10.1002/pbc.28251.
15. Bochennek K, Simon A, Laws HJ, Groll AH, Lehrnbecher T. Fieber während der Granulozytopenie bei krebserkrankten Kindern und Jugendlichen. *Monatsschr Kinderheilkd*. (2021).  
doi: <https://doi.org/10.1007/s00112-021-01146-4> PMID: 33746294.
16. Ku BC, Bailey C, Balamuth F. Neutropenia in the febrile child. *Pediatric Emergency Care*. (2016). *Pediatr Emerg Care*. 2016 May;32(5):329-34.  
doi: 10.1097/PEC.0000000000000809.
17. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric Febrile Neutropenia: Change in Etiology of Bacteremia, Empiric Choice of Therapy and Clinical Outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol*. (2020) Aug;42(6):e445-e451.



doi: 10.1097/MPH.0000000000001814. PMID: 32404688.

18. Guía neutropenia y fiebre en paciente oncológico. Hospital del Niño Morelense. (2022).
19. Fuentes L, Flores M, Iglesias A, Luzuriaga A, Rendón N, Ordoñez R, Solórzano F, Añez R. Características de la leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril en niños y adolescentes atendidos en un hospital de Guayaquil, Ecuador (2018) Apr-Jun;35(2):272-278. Spanish.  
doi: 10.17843/rpmesp.2018.352.2862. PMID: 30183921.
20. Kar YD, Özdemir ZC, Bör Ö. Evaluation of febrile neutropenic attacks of pediatric hematology-oncology patients. Turk Pediatri Ars. (2017) Dec 1;52(4):213-220.  
doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2017.5312. PMID: 29483801; PMCID: PMC5819859.
21. Lam JC, Chai JY, Wong YL, Tan NW, Ha CT, Chan MY, Tan AM. Causative Pathogens of Febrile Neutropaenia in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukaemia. Ann Acad Med Singap. (2015) Nov;44(11):530-4. PMID: 27089960.
22. Rodríguez PY, Dorantes AE, Moreno ES, Aviles AM. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en paciente pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Gaceta Mexicana de Oncología. (2013); 12(3): 150-155.
23. Díaz GS, Rentería SJ, Díaz AM, Rivera RA, Morales FE, Saavedra HM, Gómez YG, Ibarra SE et al. Infecciones en Pacientes Pediátricos con Neoplasia y Neutropenia del Instituto Estatal de Cancerología Dr. "Arturo Beltrán Ortega" Acapulco, Guerrero, México. Foro de Estudios sobre Guerrero. (2014) Vol.1 No.1 638-641.
24. Hormaechea SA, Martínez DP, Zolezzi RP, Folatre BI, Cruz P MC, Leal AN, Badilla MV, Saldivia UP. Neutropenia febril en menores con Leucemia linfoblástica aguda. Rev. chil. pediatr. 2004; 75( 2): 146-152.
25. Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. Curr Pediatr Rev. 2018;14(3):204-209.  
doi: 10.2174/1573396314666180508121625. PMID: 29737253.
26. OPS. Recuperado 10 de junio de 2023, de <https://www.paho.org/es/temas/resistencia-antimicrobianos>.

27. Real academia española. Recuperado 12 de junio de 2023, de <https://dle.rae.es/>.
28. Concepto MeSh. Recuperado 12 de junio de 2023, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>
29. Bello Suarez AK, Cuesta Armesto MH, Díaz Rojas MJ, Mendoza Uribe L, Sarmiento Wilches PE. Caracterización microbiológica y de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones asociadas a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos pediátricos. *Andes pediater.* vol.93 no.1 Santiago feb. 2022.  
doi:<http://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v93i1.3629>

# ANEXOS

## ANEXO 1. INSTRUMENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS



### HOJA LLENADO DATOS

“Descripción de los reportes de hemocultivos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en episodios de neutropenia y fiebre; durante enero 2021 a noviembre 2022 en el Hospital del Niño Morelense.”

**IENTES CON LEUCEMIA  
SIS DEL REPORTE DE**

Registro: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ FN: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Fecha diagnóstico neutropenia y fiebre: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de base: \_\_\_\_\_

Diagnósticos añadidos: \_\_\_\_\_

Laboratorios ingreso:

Neutrófilos absolutos

Hemocultivo periférico:

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_ Resistencia \_\_\_\_\_ Sensibilidad \_\_\_\_\_

Hemocultivo central:

Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Resultado \_\_\_\_\_ Resistencia \_\_\_\_\_ Sensibilidad \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Mes					
	1	2	3	4	5	6
Sometimiento a evaluación ante el Comité de Investigación	X					
Sometimiento a evaluación ante el Comité de Investigación		X				
Recolección y análisis de datos			X			
Descripción y discusión de los resultados				X		
Entrega del reporte de resultados					X	
Defensa de tesis						X



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**FACULTAD DE MEDICINA**  
Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 23 de Abril del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana  
Encargada de Despacho de la  
Directora de la Facultad de Medicina  
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“DESCRIPCIÓN DE LOS REPORTES DE HEMOCULTIVOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE CURSARON CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE; DURANTE ENERO 2021 A NOVIEMBRE 2022 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono el alumno Marcos Álvarez Celso. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

**Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.**

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

**Dra. Gabriela Rosas Salgado**



Calle Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor., Cuernavaca Morelos, México, CP 62350.  
Tel. (777) 329 3476, / jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

**UAEM**  
RECTORÍA  
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**GABRIELA ROSAS SALGADO | Fecha:2024-04-23 12:46:03 | FIRMANTE**

QMMHa33xIDJEEHMW7z1gwLR03YIQI4mO1Ydyl0gKHgduuseQxtnlLPSs/az+Cnweb3quq3bYyDLXDUzvmS7/R6BnlGxwXb06BE2bpYPp7xijCr+vJJec7tEasEGxZ4fizXBW089B3UtzKImNqCVOa2NCwhSb2UsViti1Fi47KP9WbkW9ADF80F96R0nZmZq9z6cm/qtR0zlAWP53Fffi9QNI2Xw1fCdrJS7BYFXqwJHppqCHV9P03+pLqT+iDvPIN3trVYXJtEIK0gnfqzTBQjMOqb0uff34ovPTwmN5Jb5tykpLDv34fg3yEvKMKjFUzlln3YF/T5ETBSBQnrgRJT w==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[EtvDJ0LVc](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/viGb7FKMmQkzxaX2ILHKi8YPIP1WghsG>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**FACULTAD DE MEDICINA**

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 29 de Mayo del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana  
Encargada de Despacho de la  
Directora de la Facultad de Medicina  
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“DESCRIPCIÓN DE LOS REPORTES DE HEMOCULTIVOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE CURSARON CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE; DURANTE ENERO 2021 A NOVIEMBRE 2022 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono el alumno Marcos Álvarez Celso. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

**Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.**

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

**Dra. María José Ortiz Mora**



Calle Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor., Cuernavaca Morelos, México, CP 62350.  
Tel. (777) 329 3476, / jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

**UAEM**  
RECTORÍA  
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**MARIA JOSE ORTIZ MORA | Fecha:2024-05-29 13:53:46 | FIRMANTE**

UxFAICsCeP4CIZEPdOCHeJCSlvi+SWm+6APpUft+5K5Zl0xt2kBjV5HP4jkPd+Rvo8GPL1XfE3EJ5K7+RnCKEVHqEk2bJg02Bwu76wjL62merGxfFvXHF+fVZjYAgwXrGEOiHrB  
xjYggvmEBwkxeu4VaFGQZwaumZMwd/icMtoeejpQBGFQINYP5ScjLjic4TNyMDWJXZFpgG3TQiidr/A79UunBleGfyUR/3uVOU5FF+sRFd4JPxB1UcOOuxSc9HHtxZTIK7sPcABY  
Py9R89vDIO0fdPcu5zCzDP6nxSSNEhrGHyhwPPI4wO5lBKrmngR5YlvluKOaCibMNMkKw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[akvlKety8](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/nZSm5cvhAHaXm5GICpFhDs0q6pSqnvCI>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**FACULTAD DE MEDICINA**

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 10 de Junio del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana  
Encargada de Despacho de la  
Directora de la Facultad de Medicina  
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“DESCRIPCIÓN DE LOS REPORTES DE HEMOCULTIVOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE CURSARON CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE; DURANTE ENERO 2021 A NOVIEMBRE 2022 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono el alumno Marcos Álvarez Celso. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

**Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.**

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

**Dr. Víctor Manuel Sánchez Fernández**



Calle Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor., Cuernavaca Morelos, México, CP 62350.  
Tel. (777) 329 3476, / jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

**UAEM**  
RECTORÍA  
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**VICTOR MANUEL SANCHEZ FERNANDEZ | Fecha:2024-06-10 11:23:26 | FIRMANTE**

BhBo4EUN6W2CRVcvDQP5q0h3H7vLhDsZuRvuXSf9b2E+SJb2Hv16XMFvtuj14KFZjzkEwGA4g8dSJIKxBiQsjlSH4LrdFDpjG+WdNT0nQbIRwWvzWnTe8qeyQE7Qg3mVc6am  
x88b3hOZQFJZTofFZqGfHwaDQbK1mZ8KNPGqfQbNjNgtyWZ3JdQlj/3Xxs8F7/x7sbAGa3D6zz4qO6+WmAe6PvhVDQObPs/bA44EwGishT5YrJ4vfSpiUVImAJZMZcsGi67Yztdr  
kFoF3+onj4iwk8gHwfjo5gKk1cnx15+TQkiPBih2t0EBmL030lifVCtZPAHliikNPdNkkPgyI8Gg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



[k6A1BXs8d](#)

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/MPUu0befybZquo1khZLaCF2RNgpL25zn>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS



**FACULTAD DE MEDICINA**

Coordinación General de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 29 de Mayo del 2024.

Dra. Graciela Jiménez Santana  
Encargada de Despacho de la  
Directora de la Facultad de Medicina  
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Jiménez, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“DESCRIPCIÓN DE LOS REPORTES DE HEMOCULTIVOS DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA QUE CURSARON CON EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE; DURANTE ENERO 2021 A NOVIEMBRE 2022 EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE”**, que para obtener el diploma de Especialidad en Pediatría Medica me proporciono el alumno Marcos Álvarez Celso. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 74 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

**Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.**

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

**A T E N T A M E N T E**

**Dr. Jorge Arturo Micete León**



Calle Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor., Cuernavaca Morelos, México, CP 62350.  
Tel. (777) 329 3476, / jefatura.posgrado.medicina@uaem.mx

**UAEM**  
RECTORÍA  
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

JORGE ARTURO MICETE LEON | Fecha:2024-05-29 15:57:39 | FIRMANTE

dWtNwyYEfqtAOkylSSL8nRRXcdka1ziCT5mn3WSjQB3AzczozdmdmepxXJ3h6ijX0YL1IDMF3w/c4D4Vs6gbiMvFWLololHoe2Vjgc05+O+IBsxNthHLCfRd/qTsOp2nBMwC2vjPmz  
HHdOT5Q3HuXUrkfSnGGeB9CBPiygGYultQpQjcyynnkiFLZhMont7E8aJTEMx95BUwQuc9/jLCUCYtGVmykALsFLecklArVvVbHwt32qkR8SotoPrMwDtdUDLcXWcUf7KG+9ZsGav  
NB1EM1ohiTe+JqFu6rwB9W3/CltSh5I80Oc4txXLaNua2GdJfkDfmbRM0ZD3wJqRLlxrQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o  
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



6b3aiulPD

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/wJ1rVafSzazxeOsGkjOSN41KIZxHGcDA>



UAEM  
RECTORÍA  
2023-2029