

EPIDEMIOLOGIA Y PATRONES DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS DE MICROORGANISMOS AISLADOS DE HEMOCULTIVOS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA

Bioqs. M. E. García¹, V. Reijtman¹, Tec. A. Mastroianni¹, Dras. M. Taicz², S. Gomez², Bioq. C. Hernandez¹, Dras. M. Gutter³, M. S. Felice³, G. Perez²

RESUMEN

Las infecciones bacterianas son una de las principales causas de morbimortalidad en los niños con cáncer. Nuestro objetivo fue describir y comparar las características clínicas y los microorganismos causantes de bacteriemias con su sensibilidad antimicrobiana en niños con diagnóstico de LLA y LMA. Se realizó un estudio observacional, descriptivo entre julio-2016 y junio-2018. Se incluyeron todos los episodios de bacteriemia (EpB) en pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de LLA y LMA. Se documentaron datos epidemiológicos y demográficos de los pacientes y datos microbiológicos de los aislamientos de hemocultivos positivos. Se utilizó stata13. Se incluyeron 258 EpB en 167 pacientes; el 55% eran varones. La mediana de edad fue 81 meses (RIC 39-130). En 215 EpB (83%) se registró la presencia de algún tipo de catéter; neutropenia en 193 EpB (75%), neutropenia severa en 98/258 EpB (38%). Se pudo determinar el foco clínico en 152 EpB (59%). Ciento diez pacientes tenían LLA y 57 LMA. En LLA predominaron las enterobacterias, en LMA los cocos gram positivos. Se observó asociación entre LMA y estreptococos del grupo Viridans ($p < 0,01$) y entre LLA y *P.aeruginosa* ($p < 0,01$). Con respecto a la sensibilidad hubo 11% y 17% de bacilos negativos multiresistentes en LLA y LMA respectivamente. Todos los estafilococos coagulasa negativos fueron meticilino resistentes. La mayoría de los pacientes tenía algún tipo de catéter y neutropenia. Se observó un predominio de enterobacterias con bajos niveles de resistencia antibiótica. Estos resultados son importantes para conocer la epidemiología local y establecer tratamientos empíricos adecuados.

Palabras clave: bacteriemia, pediatría, leucemia aguda.

Medicina Infantil 2020; XXVII: 3 - 9.

ABSTRACT

*Bacterial infections are one of the main causes of morbidity and mortality in children with cancer. Our aim was to describe and compare the clinical features and bacteremia-causing microorganisms together with their antimicrobial sensitivity in acute lymphocytic (ALL) and acute myelocytic leukemia (AML). A descriptive observational study was conducted between July 2016 and June 2018. All episodes of bacteremia (EpB) in patients between 0 and 18 years of age with ALL and AML were included. All epidemiological and demographic data of the patients and microbiological information of the isolates of the positive blood cultures were recorded. For statistical analysis stata13 was used. Overall 258 EpB in 167 patients were included; 55% were boys. Median age was 81 months (IQR 39-130). In 215 EpB (83%) some type of catheter was involved; neutropenia was observed in 193 EpB (75%) and severe neutropenia in 98/258 EpB (38%). A clinical focus could be determined in 152 EpB (59%). Of all patients, 110 had ALL and 57 AML. The predominant micro-organisms were enterobacteria in ALL and gram-positive cocci in AML. An association was observed between AML and the viridans group of streptococci ($p < 0.01$) and between ALL and *P. aeruginosa* ($p < 0.01$). Regarding sensitivity, there were 11% and 17% of multiresistant negative bacilli in ALL and AML, respectively. All coagulase-negative staphylococci were methicillin resistant. The majority of patients had some type of catheter and neutropenia. Predominance of enterobacteria with low levels of resistance to antibiotics was observed. These results are important to understand the local epidemiology and establish adequate empirical therapies.*

Key words: Bacteremia, pediatrics, acute leukemia.

Medicina Infantil 2020; XXVII: 3 - 9.

1. Servicio de Microbiología.

2. Servicio de Infectología

3. Servicio de Hematología y Oncología.

Hospital de Pediatría Juan. P Garrahan.

Recibido: 5/02/2020 — Aceptado: 19/02/2020

Correspondencia: Vanesa Reijtman, Email: rvreijtman@gmail.com

Tel: 11 5813 0128

Combate de los Pozos 1881, CP1245, CABA.

INTRODUCCION

El cáncer constituye la tercera causa de muerte en los niños. La leucemia representa la enfermedad oncológica más frecuente, seguida de los tumores de sistema nervioso central y los linfomas. Por año se diagnostican en Argentina un promedio de 1290

casos nuevos de cáncer pediátrico en pacientes menores de 15 años, entre 450 y 470 son leucemias de las cuales más de la mitad logran curarse con un tratamiento muy intenso¹.

Se estima que un niño con leucemia aguda bajo tratamiento quimioterápico, presenta alrededor de seis episodios de neutropenia febril^{2,3,4}. La presencia de neutropenia febril constituye una complicación frecuente y causa de internación y tratamiento antibiótico. Las infecciones bacterianas son una de las principales causas de morbimortalidad en los niños con cáncer. Se estima que entre el 15 y 25% de los niños con neutropenia febril presentarán bacteriemia y otro porcentaje similar infecciones bacterianas localizadas². La vigilancia epidemiológica permite identificar variaciones en la frecuencia de microorganismos en cada institución, su sensibilidad antibiótica y las formas clínicas de presentación, con el objetivo de adecuar el tratamiento empírico en los pacientes con fiebre y enfermedad hematológica⁵⁻¹⁰.

El objetivo de este estudio fue describir y comparar las características clínicas y los microorganismos causantes de bacteriemia con su sensibilidad antimicrobiana en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloblástica aguda (LMA).

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, observacional, entre julio de 2016 y junio de 2018. Se incluyeron los episodios de bacteriemia en pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de LLA y LMA durante el periodo estudiado. Se excluyeron los episodios con hemocultivos positivos en los cuales se aislaron microorganismos considerados contaminantes. Cuando en un hemocultivo se documentó más de un microorganismo con relevancia clínica, se identificó cada uno por separado.

Se documentaron datos demográficos: edad y sexo; datos clínicos: enfermedad de base, presencia de comorbilidad, presencia de neutropenia, foco clínico de infección, tipo de foco clínico, catéter venoso central y tipo de catéter, días de internación de los pacientes; así como también los datos microbiológicos correspondientes a los microorganismos aislados de hemocultivos, retrocultivos y cultivos de punta de catéter: tipo de microorganismo, sensibilidad antibiótica y mecanismos de resistencia.

Las muestras de sangre fueron inoculadas en botellas PF Plus (bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia), para aislamiento de bacterias aeróbicas en pacientes pediátricos, y FN plus (bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia), para aislamiento de bacterias anaeróbicas, e incubadas en el sistema automatizado Bact / Alert 3D (bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia) durante 5 y 7 días respectivamente. La identificación de los aislamientos fue realizada utili-

zando Maldi-Tof (espectrometría de masa) en equipo Vitek MS (bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia). Las pruebas de sensibilidad se realizaron utilizando el método difusión de Bauer-Kirby¹¹, método epsilométrico mediante el uso de Etest (bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia) y sistema automatizado con el equipo Vitek 2C (bioMérieux, Marcy L'Etoile, Francia). La interpretación de dichas pruebas se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías CLSI¹². Los mecanismos de resistencia enzimáticos fueron detectados mediante el uso de sinergia con discos y pruebas colorimétricas.

Se compararon las características según la enfermedad de base de los pacientes (LMA y LLA).

Las variables categóricas se expresaron en frecuencia absoluta (n) y relativa (%). Las variables cuantitativas se expresaron en mediana y rango intercuartilo (RIC). Se comparó la frecuencia de identificación de los microorganismos según el tipo de enfermedad de base (LLA, LMA).

Se realizó un análisis univariado, utilizando el test de chi 2 para comparar la frecuencia de los microorganismos en los grupos. La fuerza de la asociación se estimó con riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativo $p \leq 0.05$. Se usó el software estadístico Stata¹³.

Definiciones

LLA: proliferación clonal de precursores linfoides que infiltran médula ósea y diferentes órganos y puede causar la muerte por hemorragia o infección.

LMA: proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas anormales, con diferente grado de diferenciación hacia el linaje mielóide, eritroide, monocítico, megacariocítico que infiltran médula ósea y diferentes órganos y puede causar la muerte por hemorragia o infección.

Bacteriemia asociada a catéter: aislamiento de igual microorganismo en sangre periférica y en cultivo de la punta de catéter y/o aislamiento de igual microorganismo en sangre obtenida a través del catéter con un recuento mayor o igual a 3-10 veces que el obtenido en sangre periférica.

Neutropenia: recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ó $< 1000/\text{mm}^3$ con descenso del 25 al 50% en los últimos 7 días.

Neutropenia severa: cuando el recuento de neutrófilos es menor a $100/\text{mm}^3$.

Comorbilidad: presencia de trastornos o enfermedades co-existentes o adicionales, en relación con el diagnóstico de leucemia aguda.

Multiresistencia: Resistencia a más de 2 grupos de antibióticos, además de la resistencia natural.

RESULTADOS

Durante el periodo en estudio se registraron 258 episodios de bacteriemia en 167 pacientes. Tenían

LLA como enfermedad de base 110 pacientes (66%) que sufrieron 164 episodios de bacteriemia y LMA 57 pacientes (34%) con 94 episodios de bacteriemia.

En 215 (83%) episodios de bacteriemia los pacientes presentaban algún tipo de catéter, con predominio de catéteres implantables en pacientes LLA y semiimplantables en pacientes con LMA. Se pudo determinar el foco clínico la bacteriemia en 152 episodios (59%). Los más frecuentes fueron: bacteriemia asociada a catéter (n:60), tracto gastrointestinal (n:49), mucosa oral (n:15), tracto respiratorio (n:13), piel y partes blandas (n:11) y urinario (n:4). Tabla 1.

En 243 (94%) casos la bacteriemia fue monomicrobiana. En 15 episodios de bacteriemia se documentó más de un microorganismo. Se identificaron 273 microorganismos: 144 gram negativos (53%), 112 gram positivos (41%) y 17 levaduras (6%).

En los pacientes con LLA predominaron los episodios de bacteriemia por bacilos gram negativos: enterobacterias (n: 72, 42%), *Pseudomonas aeruginosa* (n: 18, 10%) y otros bacilos gram negativos en

13 (8%). En los pacientes con LMA la frecuencia de identificación de bacilos gram negativos fue menor: enterobacterias: 34 (34%), *P. aeruginosa*: 2 (2%) y otros: 5 (5%).

Los episodios de bacteriemia en los pacientes con LMA fueron causados en primer lugar por cocos positivos (n: 52, 52%). Los agentes etiológicos fueron: estreptococos del grupo viridans (EGV) 33 (33%), *Staphylococcus aureus* 4 (4%), estafilococos coagulasa negativos (SCN) 8 (8%) y otros cocos gram positivos 7 (7%). Los pacientes con LLA presentaron 13 (8%) episodios de bacteriemia por EGV, 10 (6%) por *S. aureus*, 18 (10%) con SCN y otros cocos gram positivos 11 (6%).

Las fungemias se presentaron en 12 (7%) episodios de bacteriemia en niños con LLA y 5 (5%) con LMA. Se enumeran en la Tabla 2 todos los microorganismos identificados y sus frecuencias.

Comparando la frecuencia de presentación de los microorganismos según si la enfermedad de base fuera LLA o LMA: se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el aislamiento de *P. aeruginosa* (p 0.04) y EGV (p <0.01). (Tabla 3).

TABLA 1: CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y CLINICAS DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DEL EPISODIO DE BACTERIEMIA SEGUN SU ENFERMEDAD DE BASE HEMATO-ONCOLOGICA.

	LLA (n= 164)	LMA (n= 94)	total (n=258)
Sexo masculino, n (%)	97 (59)	46 (49)	143 (55)
Mediana de edad en meses (RIC)	83 (41-139)	73 (30-124)	
Mediana de días de internación (RIC)	1 (0-6)	2 (0-17)	
Comorbilidad*, n (%)	21 (13)	22 (23)	43 (17)
Neutropenia, n (%)	114 (69)	79 (84)	193 (75)
Neutropenia severa, n (%)	57 (35)	41 (44)	98 (38)
Mediana de días de neutropenia (RIC)	4 (2-7)	5 (2-10)	
Catéter venoso central implantable, n (%)	81 (49)	8 (8)	89 (34)
Catéter venoso central semiimplantable, n (%)	48 (29)	70 (74)	118 (46)
Catéter de corta permanencia, n (%)	6 (4)	2 (2)	8 (3)
Foco clínico de infección conocido, n (%)	98 (60)	54 (57)	152 (59)
Infección asociada a catéter, n	44	16	60
Tracto gastrointestinal, n	30	19	49
Mucosa oral, n	5	10	15
Tracto respiratorio, n	6	7	13
Piel y partes blandas, n	9	2	11
Urinario, n	4	0	4

* comorbilidad: Síndrome de Down, diabetes, segunda enfermedad oncológica, trasplante hepático, cardiopatía, insuficiencia renal crónica, desnutrición severa.

TABLA 2: FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS CAUSANTES DE BACTERIEMIA DURANTE EL PERIODO JULIO 2016 – JUNIO 2018, SEGUN LA ENFERMEDAD DE BASE HEMATO-ONCOLOGICA.

Microorganismos	LLA (n = 173 ^a)	LMA (n = 100 ^b)	Total (n = 273)
<i>Escherichia coli</i>	33	15	48
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	12	34
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	2	10
<i>Enterobacter cloacae complex</i>	2	3	5
Otras enterobacterias ^c	7	2	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	2	20
Otros BGN no fermentadores ^d	5	2	7
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	1	1	2
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0	1
<i>Campylobacter spp</i> ^e	4	1	5
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	1	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	4	14
SCN ^f	18	8	26
Estreptococos del grupo viridans	13	33	46
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	2	6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	1	5
<i>Enterococcus faecium</i>	1	4	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0	2
BGP aerobios ^g	6	2	8
Levaduras	12	5	17

^a 173 microorganismos en 164 episodios de bacteriemia (9 episodios con 2 microorganismos).

^b 100 microorganismos en 94 episodios de bacteriemia (6 episodios con 2 microorganismos).

^c *Pantoea spp* (n=6), *Aeromonas sobria* (n=2); *Serratia marcescens* (n=1).

^d *Stenotrophomonas maltophilia* (n=3), *Pseudomonas putida* (n=1), *Pseudomonas stutzeri* (n=1), *Pseudomonas mendocina* (n=1), *Achromobacter spp* (n=1).

^e *C jejuni* (n=3), *C coli* (n=1), *C upsaliensis* (n=1).

^f *S epidermidis* (n=24), *S haemolyticus* (n=1), *S arlettae* (n=1).

^g *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (n=1), *Corynebacterium falsenii* (n=1), *Corynebacterium amycolatum* (n=1), *Corynebacterium xerosis* (n=1), *Bacillus cereus* (n=2), *Actinomyces viscosus* (n=1), *Tsukamurella spp* (n=1).

TABLA 3: ASOCIACION ESTADISTICA ENTRE TIPO DE ENFERMEDAD DE BASE HEMATO-ONCOLOGICA Y MICROORGANISMO CAUSANTE DE BACTERIEMIA.

	LLA n (%)	LMA n (%)	RR (IC 95%)	p
Enterobacterias	72 (42)	34 (34)	1.2 (0.9-1.7)	0.2
<i>P aeruginosa</i>	18 (10)	2 (2)	5.2 (1.2-21.9)	0.01
Otros BGN	13 (8)	5 (5)	1.5 (0.6-4.1)	0.3
Estafilococos	28 (16)	12 (12)	1.2 (0.6-2.2)	0.4
Estreptococos del grupo viridans	13 (8)	33 (33)	0.2 (0.1-0.41)	<0.01
Otros CGP	11 (6)	7 (7)	0.9 (0.4-2.3)	0.8
BGP	6 (3)	2 (2)	1.7 (0.4-8.4)	0.7
Levaduras	12 (7)	5 (5)	1.4 (0.5-3.8)	0.6

BGN: bacilos gram negativos; CGP: cocos gram positivos; BGP: bacilos gram positivos.

TABLA 4a: NUMERO DE AISLAMIENTOS DE BACILOS GRAM NEGATIVOS RESISTENTES RECUPERADOS DURANTE EL PERIODO JULIO 2016 – JUNIO 2018 EN PACIENTES HEMATO-ONCOLOGICOS CON BACTERIEMIA.

	Total	R C3°G	Mec. Enz.	R cbm	Mec. Enz.	R AK	R GM	R CIPa	R PTZa
Enterobacterias									
LLA	72	14	BLEE (13) KPC (1)	1	KPC	2	14	18	7
LMA	34	11	BLEE (10) BLEE + KPC (1)	1	KPC	2	12	12	5
P. aeruginosa									
LLA	18	3	ND	2	ND	3	4	1	1
LMA	2	0	(-)	0	(-)	0	0	0	0

R: resistencia C3°G: cefalosporinas de tercera generación; cbm: carbapenem; Mec. Enz.: tipo de mecanismo enzimático detectado; AK: amikacina; GM: gentamicina; CIP: ciprofloxacina; PTZ: piperacilina-tazobactam; ND: no detectado. a Comprende aislamientos con sensibilidad intermedia y resistente.

TABLA 4b: NUMERO DE AISLAMIENTO DE COCOS GRAM POSITIVOS RESISTENTES RECUPERADOS DURANTE EL PERIODO JULIO 2016 – JUNIO 2018 EN PACIENTES HEMATO-ONCOLOGICOS CON BACTERIEMIA.

	LLA	LMA
Total <i>S aureus</i>	10	4
<i>S aureus</i> M R	3	0
Total SCN	18	8
SCN MR	18	8
Total <i>Enterococcus</i> sp.	2	4
EVR	1	3
Total EGV	13	33
EGV no S a penicilina	8	12
EGV no S a Ceftriaxona	1	6

M R: metilino resistente; SCN: estafilococos coagulasa negativos; EVR: enterococo vancomicina resistente; EGV: *Streptococo* del grupo Viridans; S: sensible.

Con respecto a los perfiles de sensibilidad a antimicrobianos en pacientes con LLA, obtuvimos 11 de 103 aislamientos de bacilos gram negativos (BGN) con multiresistencia (11%). Detectamos en enterobacterias la presencia de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE) en 13 (18%) aislamientos

y carbapenemasas (tipo KPC) en 1 (1%) aislamiento. Dos (3%) enterobacterias fueron resistentes a amikacina, 14 (19%) a gentamicina, 18 (25%) a ciprofloxacina y 7 (10%) a piperacilina-tazobactam. Dos (11%) aislamientos de *P. aeruginosa* resultaron resistentes a carbapenemes, en los que no se detectó ningún mecanismo de resistencia enzimático por métodos fenotípicos, 3 (17%) fueron resistentes a amikacina, 4 (22%) a gentamicina, 1 (6%) a ciprofloxacina y 1 (6%) a piperacilina-tazobactam. Se detectó metilino resistencia en 3 (30%) *S. aureus* y en 18 (100%) SCN. En cuanto a los EGV se observó que 8 (62%) fueron no sensibles a penicilina y 1 (8%) a ceftriaxona. Todos fueron sensibles a vancomicina. Uno de los 2 aislamientos de *Enterococcus faecium* fue resistente a vancomicina.

En los pacientes con LMA los BGN multiresistentes sumaron 7 de 41 aislamientos, un 17%. Se identificó BLEE en 11 (32%) enterobacterias y 1 (3%) KPC. De las enterobacterias aisladas, 2 (6%) fueron resistentes a amikacina, 12 (35%) a gentamicina, 12 (35%) a ciprofloxacina y 5 (15%) a piperacilina-tazobactam. No hubo aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes, ni *S. aureus* metilino resistentes en pacientes con LMA. Todos los SCN fueron metilino resistentes. Doce (36%) EGV fueron no sensibles a penicilina y 6 (18%) a ceftriaxona. Todos fueron sensibles a vancomicina. Tres de 4 (75%) *E. faecium* fueron vancomicina resistente. (Tablas 4a, 4b).

DISCUSION

En las últimas décadas la sobrevivencia de los pacientes pediátricos con cáncer ha mejorado rotundamente. Esto se relaciona con el diagnóstico precoz,

y la aplicación de nuevos tratamientos. Sin embargo esto condiciona el mayor uso de catéteres de larga permanencia, neutropenias más profundas y prolongadas y mucositis más severas¹³.

Las infecciones representan en los niños con cáncer una problemática grave. La bacteriemia constituye una causa frecuente de morbimortalidad en estos pacientes. Se ha descrito hasta 30% de hemocultivos positivos en los niños con neutropenia febril y enfermedad oncológica¹⁴.

El conocimiento de la epidemiología de las bacteriemias de cada institución permite adecuar el tratamiento empírico y mejorar el pronóstico de estos episodios. En un trabajo realizado en 2013 donde se registraron todos los pacientes con neutropenia febril admitidos en el Hospital Garrahan, se identificó un 23% de bacteriemia¹⁵.

Coincidente con otras series, en el estudio que se presenta, los episodios de bacteriemia tuvieron un foco clínico conocido de infección en el 60% de los episodios. Predominaron las bacteriemias asociadas a catéter y las asociadas a foco gastrointestinal.

Los agentes etiológicos de las infecciones predominantes en los niños con leucemia y fiebre se fueron modificando a lo largo de los años. En la década del 80' se reportaron los bacilos gram negativos en primer lugar como agentes de los episodios de neutropenia febril^{16,17,18}. Luego, a partir de la década del 2000 la epidemiología se modificó, observándose un aumento de los cocos gram positivos^{9,19}.

Sin embargo, a nivel mundial en los últimos años se ha reportado un nuevo aumento en las infecciones por bacilos gram negativos^{7,10,21}. Este cambio probablemente esté relacionado con los nuevos tratamientos quimioterápicos, su mayor toxicidad sistémica, la mayor intensidad y duración de la neutropenia, el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales, procedimientos invasivos, internación de los pacientes y la aparición de microorganismos multirresistentes. Estudios realizados en el hospital Garrahan entre los años 1988 y 1999, detectaron un leve predominio de aislamientos de cocos gram positivos sobre bacilos gram negativos en niños con fiebre y neutropenia posterior a la quimioterapia⁸. En estudios posteriores, también predominaron las infecciones por cocos gram positivos¹⁵. Sin embargo, a partir del 2015 se identificó un aumento de las infecciones por bacilos gram negativos en esta misma población²².

Se destacó la tendencia de aumento de los aislamientos de bacilos gram negativos en estudios realizados en Chile en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo²³ y en otro realizado en Argentina^{24,25}; entre 2014 y 2016, en adultos con neoplasia hematológica, tumores sólidos y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En nuestro estudio, se mantiene el predominio de bacteriemias

por BGN en pacientes con LLA, mientras que en los niños con LMA los cocos gram positivos representan los primeros agentes etiológicos. Es destacable la alta frecuencia de EGV en los pacientes con LMA. Si bien no se exploraron variables explicativas de estas diferencias en los microorganismos predominantes según el tipo de enfermedad de base, es probable que se relacione con los diferentes regímenes quimioterápicos y sus toxicidades.

En la cohorte aquí presentada, respecto a la resistencia a antimicrobianos, se destaca la baja frecuencia de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en BGN. Otros autores reportan hasta un 30% de resistencia a cefalosporinas y hasta un 10% a los carbapenemes²⁵. La resistencia a carbapenemes observada en nuestro estudio también es baja.

Todos los SCN aislados en este estudio fueron meticilino resistentes, en cuanto a los *S. aureus*, la resistencia a meticilina fue de un 30% en pacientes LLA. Otros estudios mostraron también altos niveles de resistencia a meticilina en SCN y menores niveles de resistencia en *S. aureus*^{23,24,26,27}.

Respecto a la sensibilidad de EGV se describió un aumento a nivel mundial de la resistencia a los antimicrobianos²⁴. En un estudio previo realizado en este hospital se reportó 35% de resistencia a la penicilina 8, mientras que en el presente estudio es del 43%.

CONCLUSIONES

En este estudio de cohorte observacional de vigilancia epidemiológica realizado en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan entre 2016 y 2018, se destaca el predominio de los episodios de bacteriemia por bacilos gram negativos y particularmente *P. aeruginosa* en pacientes con LLA. En cambio en los pacientes con LMA se observa un alto número de episodios de bacteriemia por cocos gram positivos, sobre todo EGV. Los niveles de resistencia antibiótica detectados en aislamientos de bacilos gram negativos fueron menores a los reportados en otros estudios y con respecto a la resistencia en cocos gram positivos, los niveles de resistencia coinciden con datos de otras publicaciones.

El conocimiento actualizado de la epidemiología de las bacteriemias en cada institución permite establecer tratamientos antibióticos empíricos adecuados, mejorando el pronóstico y disminuyendo el uso indiscriminado de antimicrobianos.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. 6ª edición. Buenos Aires. Instituto Nacional del Cancer. 2018. Acceso: 18 de marzo de 2019. disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/cancer-infantil/>.

2. Paganini H, Santaolaya de Pablo ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (1): 10-38.
3. Teranishi H, Ohzono N, Inamura N et al. Detection of bacteria and fungi in blood of patients with febrile neutropenia by real-time PCR with universal primers and probes. *J Infect Chemother*. 2015; 21: 189-193.
4. Fortun J. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. *An sist Sanit Navarr*. 2004; 27 (3): 17-31.
5. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities change of the currently isolated pathogens. *CID* 2004; 39: 25-31.
6. Solís Y, Alvarez A, Fuentes D et al. Agentes causantes de bacteriemias en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile período 2004- 2009. *Rev Chil Infect* 2012; 29(2): 156-162.
7. Cortez D, Rodríguez N, Benadof D et al. Bacteriemia en pacientes oncológicos. Experiencia en un hospital pediátrico. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 164-168.
8. Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P et al. Viridans streptococci bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors. *European Journal of Cancer*. 2003; 39: 1284-1289.
9. Bochennek K, Hassler A, Perner C et al. Infectious complications in children with acute myeloid leukemia: decreased mortality in multicenter trial AML-BFM 2004. *Blood Cancer Journal*. 2016; 6: e382.
10. Chegurián, M, Carvajal L, Ledesma E et al. Prevalencia de microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos. *Revista Argentina de Microbiología*. 2008; 40: 111-115.
11. Bauer A, Kirby W, Sherris J et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966; 45: 493-496.
12. Clinical and Laboratory Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; approved standard, 25-26th Ed. CLSI supplement M100S. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2016.
13. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 32 (1): S30-3.
14. Santolaya ME, Farfán MJ, De La Maza V et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(11): 957-61.
15. Taicz M, Perez MG, Caccavo J et al. Características clínicas, microbiológicas y evolutivas de 392 episodios de neutropenia y fiebre en pediatría. Hospital de Pediatría Garrahan. Buenos Aires. Argentina. XII Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, Córdoba, Argentina, 2012.
16. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5.
17. Pizzo PA, Commers J, Cotton D et al. Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Am J Med* 1984; 76: 436-449.
18. Love LJ, Schimpff S, Schiffer CA et al. Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram-negative bacteremia. *Am J Med* 1980; 68: 643-648.
19. Cortez D, Rodríguez N, Benadof D et al. Bacteriemia en pacientes oncológicos. Experiencia en un hospital pediátrico. *Rev Chil Infect* 2012; 29 (2): 164-168.
20. Fu-Chun Kuo, Shih-Min Wang, Ching-Fen Shen et al. Bloodstream infections in pediatric patients with acute leukemia: Emphasis on gram-negative bacteria infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017; 50: 507-513.
21. Paganini H, Bologna R, Debbag R et al. Neutropenia y fiebre en pediatría: seis años de experiencia. *Medicina Infantil* 1996; 3: 159-163.
22. Taicz, M. Pérez G, Reijtman V et al. Epidemiología y factores de riesgo de internación prolongada en niños con leucemia y bacteriemia. Estudio de cohorte. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35 (3): 233-238.
23. Maldonado ME, Acuña M, Álvarez AM et al. Microorganisms isolated from blood cultures in children with cancer and high-risk febrile neutropenia from five hospitals in Santiago, Chile, 2012-2015. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35(2): 140-146.
24. Herrera F, Carena A, Laborde A et al. Bacteriemia en pacientes con cáncer y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: diferencias según el sitio de adquisición. CEMIC. Buenos Aires. Argentina. XVII Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, Mar del Plata, Argentina. 2017. OR046.
25. Herrera F, Laborde A, Rocchia Rossi I et al. Impacto clínico y epidemiología de bacteriemias en pacientes con cáncer o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas con y sin neutropenia en la era de la multiresistencia. CEMIC. Buenos Aires. Argentina. XVII Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, Mar del Plata, Argentina. SADI 2017. OR048.
26. Mvalo T, Eley B, Bamford C et al. Bloodstream infections in oncology patients at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, from 2012 to 2014. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018; 77: 40-47.
27. Kowalska-Krochmal B, Chaber R, Jermakow K et al. Frequency of isolation and drug susceptibility of bacterial strains isolated from child oncohematological patients 2011-2014: A single center study. *Adv Clin Exp Med*. 2018; 27(9): 1201-1209.