



Microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en cinco hospitales de Santiago, Chile, período 2012-2015

M. Eliana Maldonado, Mirta Acuña, Ana M. Álvarez, Carmen L. Avilés, Verónica de la Maza, Carmen Salgado, Juan Tordecilla, Mónica Varas, Marcela Venegas, Milena Villarroel, Marcela Zubieta y M. Elena Santolaya

Programa de formación de especialistas en Infectología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile (MEM).
Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (VdM, MV, MES).
Hospital Dr. Roberto del Río (MA, JT).
Hospital Dr. Exequiel González Cortés (CS, MZ).
Hospital San Juan Dios de Dios (AMA, MV).
Hospital San Borja Arriarán (CLA, MV).
Facultad de Medicina, Universidad de Chile (MEM, VdM, MES).
Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA).

Los autores declaran ausencia de conflicto de interés.
Fuente financiamiento: Proyecto FONDECYT 1120800.

Recibido: 3 de agosto de 2017
Aceptado: 8 de marzo de 2018

Correspondencia a:

María Elena Santolaya De Pablo
msantola@med.uchile.cl

Microorganisms isolated from blood cultures in children with cancer and high-risk febrile neutropenia from five hospitals in Santiago, Chile, 2012-2015

Background: Microorganisms isolated from blood cultures (BC) in patients with febrile neutropenia (NF) vary over time, requiring systematic monitoring to guide appropriate empirical therapy. **Aim:** To identify microorganisms isolated from BC and their antimicrobial resistance profile in children with cancer and high risk NF. **Method:** Prospective, multicenter study. The analysis included episodes of high-risk FN with positive BC in children under 18 years of age treated in five hospitals in Santiago, Chile, 2012-2015. **Results:** A total of 206 microorganisms were analyzed in 185 episodes of high-risk FN. The main isolates were Gram negative bacilli (46.6%) and Gram positive cocci (45.1%) and the most frequent microorganisms were *Escherichia coli* (22.8%), coagulase negative *Staphylococcus* (18.0%) and *Klebsiella* spp. (16.5%). *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp showed 4.2% and 67.6% resistance to third generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone), 10.6% and 40.6% resistance to fluoroquinolones (ciprofloxacin) and 2.1% and 26.5% to amikacin, respectively. Coagulase negative *Staphylococcus* and *Staphylococcus aureus* had 86.4% and 22.2% resistance to oxacillin, *Streptococcus viridans* group had 71% resistance to penicillin. **Discussion:** This study updates the etiology and resistance profile of microorganisms isolated in BC from children with cancer and high risk FN, an essential tool for the adequate management of these patients.

Key words: Cancer, febrile neutropenia, bacteremia.

Palabras clave: Neoplasia, neutropenia febril, bacteriemia.

Introducción

La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente y potencialmente grave del tratamiento con quimioterapia en pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas, asociándose a importante morbilidad y mortalidad. En este grupo de pacientes, las infecciones bacterianas más graves corresponden a infecciones del torrente sanguíneo, sean éstas primarias o secundarias a un sitio primario de infección¹

En este escenario, la NF es considerada una emergencia infectológica, ya que el inicio temprano de una terapia antimicrobiana (AM) efectiva, ya antes de la identificación microbiológica del evento en curso, es clave en la evolución clínica, influyendo directamente en el pronóstico del paciente. La elección adecuada de una terapia AM empírica debe considerar factores del hospedero y el estado clínico del paciente al inicio de cada episodio, basada en una categorización del riesgo de una infección bacteriana invasora y en el conocimiento de los microorganismos predominantes en cada institución, con

sus correspondientes patrones de resistencia².

Los microorganismos aislados en el torrente circulatorio de pacientes con NF han presentado un espectro variable a lo largo del tiempo, con diferencias geográficas e institucionales³⁻⁵ En la década del 70, las infecciones por bacilos gramnegativos (BGN) causaban 60-70% de las bacteriemias en pacientes neutropénicos. *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas aeruginosa* daban cuenta de la mayoría de los episodios y luego, en las décadas siguientes, se produjo un ascenso relativo de las infecciones por cocáceas grampositivas (CGP), asociado al uso de dispositivos intravasculares de larga duración, mucositis intensa por nuevos regímenes de quimioterapia intensiva y la reducción de bacteriemias por BGN atribuido al uso de profilaxis con cotrimoxazol o fluoroquinolonas^{6,7}. Estudios previos realizados en Chile por nuestro grupo, mostraron el predominio de CGP en bacteriemias en el período 1994-1998 en niños con cáncer, con y sin neutropenia³, y en el período 2004-2009 en niños con NF de alto riesgo⁵.

Por otro lado, en los últimos años la literatura médica



internacional reporta resistencia creciente de los microorganismos a los AM comúnmente utilizados en esquemas empíricos en estos pacientes⁸⁻¹⁰. Es esencial identificar estos cambios realizando estudios de vigilancia epidemiológica periódicos que permitan elegir una terapia AM empírica adecuada, relacionada a los microorganismos prevalentes y a su perfil de resistencia.

Como parte de una vigilancia activa, el objetivo de este estudio fue identificar los microorganismos aislados del torrente circulatorio y su perfil de susceptibilidad, en niños con cáncer y NF de alto riesgo, atendidos en cinco hospitales pediátricos de Santiago, Chile, en el período 2012-2015, comparando su frecuencia y perfil de susceptibilidad con los identificados en los períodos 1994-1998 y 2004-2009 por nuestro grupo de investigación.

Método

Diseño global del estudio

Estudio prospectivo, multicéntrico, de vigilancia epidemiológica, como parte del proyecto FONDECYT 1120800, aprobado por el Comité de Ética Científico Pediátrico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente y por los directores de los hospitales involucrados.

Ingresaron al estudio, entre 1 de julio de 2012 y 31 diciembre de 2015, previo consentimiento informado de los padres o tutores legales y asentimiento de los niños mayores de 11 años, los pacientes bajo 18 años de edad, con NF de alto riesgo, con posterioridad a haber recibido algún ciclo de quimioterapia como parte del tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas. Participaron las siguientes cinco instituciones de la Región Metropolitana de Santiago de Chile, pertenecientes a la red del Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas (PINDA): Hospitales Dr. Luis Calvo Mackenna, Dr. Roberto del Río, Dr. Exequiel González Cortés, San Juan de Dios y San Borja Arriarán.

Cada episodio de NF (recuento absoluto de neutrófilos \leq a 500 céls/mm³ y fiebre definida como temperatura axilar $>$ 38 °C en dos tomas separadas por una hora o $>$ 38,5 °C axilar en una sola toma), se clasificó mediante una categorización de riesgo para infección bacteriana invasora, construida y validada en nuestro medio^{11,12}, en NF de alto y bajo riesgo. Dicha categorización considera NF de alto riesgo la presencia de al menos uno de los siguientes factores: leucemia en recaída, leucemia no linfoblástica, linfoma no Hodgkin, neuroblastoma en etapa IV, inestabilidad hemodinámica, proteína C reactiva $>$ 90 mg/L, o la sumatoria de recuento plaquetario \leq a 50.000/mm³ más quimioterapia recibida en un período \leq a 7 días en relación al inicio de la fiebre. En todos los pacientes ingresados a protocolo se realizaron hemocultivos (HC) automatizados, mediante muestras obtenidas de sangre

periférica y catéter venoso central, si los pacientes contaran con este dispositivo.

Se describieron las características epidemiológicas generales de los pacientes con HC positivos y se compararon los hallazgos de los aislados en el período de estudio y su patrón de susceptibilidad con los hallazgos de dos estudios previos, realizados por el mismo Comité de Infectología del PINDA, entre los años 1994 y 1998 y entre los años 2004 y 2009.

Estudio microbiológico

Este estudio muestra y analiza los datos de todos los episodios de NF de alto riesgo con HC positivos. Cada episodio de NF fue considerado un evento. Para un mismo evento se consideró en el análisis de HC positivos, los aislamientos de microorganismos diferentes, cuando éstos fueron agentes con rol patógeno definido. Se excluyó del registro y análisis el aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativa* en un solo HC periférico, por ser considerado probable contaminación. En el período de estudio, todos los hospitales involucrados realizaron HC automatizados (BacT/Alert®, bioMérieux, Inc, Durham, NC, USA).

El estudio de susceptibilidad fue realizado por método de difusión en agar (Kirby Bauer), con puntos de corte establecidos por CLSI 2012 y actualizados anualmente¹³⁻¹⁶.

Los AM incluidos en el estudio de BGN fueron aminoglucósidos (gentamicina, amikacina), cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona para BGN fermentadores y ceftazidima en no fermentadores), fluoroquinolonas (ciprofloxacina) y carbapenémicos (imipenem), mientras que en CGP el análisis incluyó oxacilina en *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus aureus*, vancomicina en *Enterococcus* spp y penicilina en *Streptococcus* grupo viridans.

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft® Excel® 2011, versión 14.3.2. Las variables cuantitativas fueron expresadas, al igual que en estudios previos, en números absolutos y porcentajes más intervalos de confianza de 95% mediante los métodos de Wald y Agresti^{3,5}. Para el análisis comparativo de los agentes etiológicos y la R a AM entre el período actual y los períodos 2004-2009 y 1994-1998, se utilizó test exacto de Fisher para obtener p value, mediante el programa QuickCalcs de GraphPad 2017, versión 7.0c.

Resultados

Durante el período de estudio, desde el 1 de julio de 2012 al 31 de diciembre de 2015, ingresaron al protocolo 501 niños con 945 episodios de NF, de los cuales 692

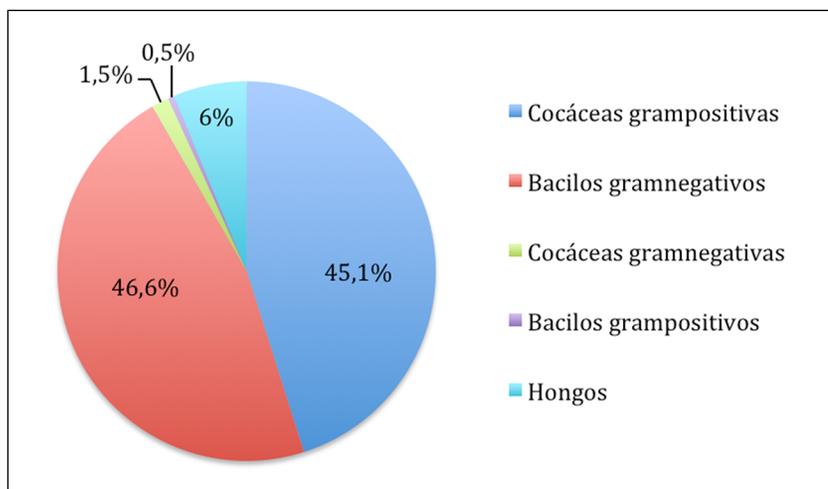


Figura 1. Distribución porcentual de microorganismos aislados de hemocultivos en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en cinco hospitales de Santiago, Chile (2012-2015).

(73,2%) fueron categorizados como NF de alto riesgo. La mediana de edad de los niños fue de 7 años (percentil 25-75, 3-12 años). De los 692 episodios de NF de alto riesgo, 185 cursaron con HC positivos (26,7%), los que fueron incluidos en este análisis. En 165/185 episodios, se identificó sólo un microorganismo y en los 20 restantes (10,8%), dos o tres microorganismos diferentes, dando un total de 206 aislados microbiológicos agrupados en 96 BGN (46,6%), 93 CGP (45,1%), 13 aislados fúngicos (6,3%), 3 cocáceas gramnegativas (1,5%) y 1 bacilo grampositivo (0,5%) (Figura 1).

Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (22,8%), *Staphylococcus coagulasa negativa* (18,0%), *Klebsiella* spp (16,5%), *Streptococcus* grupo viridans (13,6%) y *S. aureus* (8,7%). *Pseudomonas aeruginosa* tuvo una frecuencia de 2,9%. Hubo 13 casos de aislados fúngicos que correspondieron a *Candida* sp (n: 9), *Sarocladium killiense* (n: 3) y *Fusarium* sp (n: 1) (Tabla 1).

Al comparar la frecuencia relativa de los microorganismos aislados en este período con el período 1994-1998, se observa una disminución significativa de *S. coagulasa negativa* ($p < 0,0001$) y *S. aureus* ($p < 0,0038$) y un aumento significativo de *Streptococcus* spp ($p < 0,0001$) y enterobacterias ($p < 0,0001$) mientras que, al comparar con el período 2004-2009, el descenso de BGN no fermentadores es la única diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0006$) (Tabla 2).

Las asociaciones de microorganismos encontrados en los 20 eventos con más de un aislamiento microbiológico se describen en la Tabla 3. En 12 eventos se agrupan dos o más bacterias y en ocho eventos un aislamiento bacteriano más uno fúngico, destacando en el primer grupo la asociación de *E. coli* con *Klebsiella* spp en seis de ellos.

Registran información sobre resistencia a AM 97,8% de los microorganismos incluidos en este análisis, 100% de las cepas de BGN, *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp, y 24/28 (85,7%) de las cepas de *Streptococcus* grupo viridans.

El perfil de resistencia a AM de las principales especies fue el siguiente: BGN: *E. coli* y *Klebsiella* spp 4,2 y 67,6% de resistencia a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona), respectivamente; 10,6 y 40,6% de resistencia a fluoroquinolonas (ciprofloxacina) y 2,1 y 26,5% de resistencia a aminoglucósidos (amikacina), respectivamente. (Figuras 2 y 3). En CGP se describe: *Staphylococcus coagulasa negativa* y *Staphylococcus aureus* 86,4 y 22,2% de resistencia a oxacilina, *Streptococcus* grupo viridans 71% de resistencia a penicilina y *Enterococcus* spp 66,6% de resistencia a vancomicina.

En el análisis comparativo de resistencia entre los períodos 1994-1998 y 2012-2015, destaca un aumento

Tabla 1. Identificación microbiológica de 206 aislados en hemocultivos de 692 episodios de neutropenia febril de alto riesgo en niños con cáncer atendidos en cinco hospitales de Santiago, Chile 2012-2015

Microorganismo	Total (n)	Total (%)
<i>Escherichia coli</i>	47	22,8
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	37	18,0
<i>Klebsiella</i> spp	34	16,5
<i>Streptococcus</i> grupo viridans	28	13,6
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	8,7
<i>Candida</i> spp*	9	4,4
<i>Enterococcus</i> spp	6	2,9
<i>Pseudomonas</i> spp	6	2,9
<i>Enterobacter</i> spp	5	2,4
<i>Sarocladium killiense</i>	3	1,5
<i>Moraxella</i> spp	2	0,9
<i>Rothia mucilaginosa</i>	2	0,9
<i>Neisseria</i> sp	1	0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,5
<i>Leuconostoc</i> sp	1	0,5
<i>Kocuria</i> sp	1	0,5
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,5
<i>Aeromonas</i> sp	1	0,5
<i>Raoultella</i> sp	1	0,5
<i>Bacillus</i> sp	1	0,5
<i>Fusarium solani</i>	1	0,5
Total	206	100

**Candida* spp corresponde a *C. albicans* (n: 3), *C. tropicalis* (n: 2), *C. parapsilosis* (n: 2), *C. lusitanae* (n: 1) y *C. guilliermondii* (n: 1).



Tabla 2. Frecuencia relativa de microorganismos aislados desde hemocultivos en niños con cáncer (1994-1998), y niños con cáncer y NF de alto riesgo, periodos 2004-2009 y 2012-2015

Microorganismo	1994-1998*			2004-2009*			2012-2015*		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	310	43,8	40,2 - 47,5	46	25,4	19,1 - 31,8	37	18,0	12,7 - 23,2
<i>Staphylococcus aureus</i>	118	16,7	14,0 - 19,4	23	12,7	7,9 - 17,6	18	8,7	4,9 - 12,6
<i>Streptococcus spp</i>	31	4,4	2,9 - 5,9	30	16,6	11,2 - 22,0	28	13,6	8,9 - 18,3
Enterobacterias**	146	20,7	17,7 - 23,6	54	29,8	23,2 - 36,5	89	43,2	36,0 - 49,5
Bacilos gramnegativos no fermentadores***	44	6,2	4,4 - 8,0	22	12,2	7,4 - 16,9	6	2,9	0,6 - 5,2
Hongos	28	4,0	2,5 - 5,4	4	2,2	0,1 - 4,3	13	6,3	2,6 - 9,0
Otros	30	4,2	2,8 - 5,7	2	1,1	0,1 - 2,6	15	7,3	4,5 - 12,0
Total	707			181			206		

*Diferencias significativas período 1994-1998 versus período 2012-2015: Disminución significativa en la frecuencia de *Staphylococcus coagulasa negativa* ($p < 0,0001$) y *Staphylococcus aureus* ($p = 0,0038$), aumento significativo de *Streptococcus spp* ($p < 0,0001$) y enterobacterias ($p < 0,0001$). *Diferencias significativas período 2004-2009 versus período 2012-2015: Disminución significativa en la frecuencia de bacilos gramnegativos no fermentadores ($p = 0,0006$). **Enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp* y *Raourella sp*. ***Bacilos gramnegativos no fermentadores: *Pseudomonas spp* y *Acinetobacter spp*.

significativo de la resistencia de *Staphylococcus coagulasa negativa* a oxacilina (55% (IC 95% 46,7-62,6) versus 86% (IC 95% 75,4-94,7) ($p = 0,0002$). No hubo variación significativa en los porcentajes de resistencia entre los periodos 2004-2009 y 2012-2015 (Tabla 4).

Discusión

Este estudio actualiza el espectro etiológico y el perfil de resistencia a AM de microorganismos aislados del torrente circulatorio en niños con cáncer y NF de alto riesgo, en cinco hospitales de Santiago de Chile, en el período comprendido entre el 1 de julio de 2012 y el 31 de diciembre de 2015, comparándolo con datos del mismo grupo de dos periodos previos.

La identificación microbiológica mediante HC obtenida en 26,7% de los episodios de NF de alto riesgo, es concordante con el 20-32% reportado en la literatura científica en diferentes series^{5,17,18}. La detección de más de un agente en 10,8% de los episodios de NF de alto riesgo, difiere del reporte epidemiológico previo de las mismas instituciones; sin embargo, es un hecho esperable, ya que información reciente muestra que 10-15% de las infecciones en pacientes neutropénicos son polimicrobianas¹⁹⁻²¹.

En este estudio destaca el equilibrio en la identificación de BGN y CGP, con similitud a lo reportado por Viscoli y cols., pero diferente a dos estudios previos en los mismos centros en los periodos 1994-1998 y 2004-2009 en que existía un claro predominio de CGP^{3,5}. En la misma tendencia ascendente de BGN, *E. coli* es el principal microorganismo aislado, desplazando a un segundo lugar a *Staphylococcus coagulasa negativa*. Un factor que

Tabla 3. Asociación de microorganismos identificados en episodios de neutropenia febril de alto riesgo en niños con cáncer, atendidos en cinco hospitales de Santiago, Chile 2012-2015

Microorganismos	n de episodios de neutropenia febril
<i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella spp</i>	5
<i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella sp</i> + <i>S. coagulasa negativa</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>S. coagulasa negativa</i>	1
<i>Escherichia coli</i> + <i>Candida tropicalis</i>	1
<i>Klebsiella sp</i> + <i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Klebsiella sp</i> + <i>S. grupo viridans</i>	1
<i>Klebsiella sp</i> + <i>Candida albicans</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>S. grupo viridans</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Candida parapsilosis</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Sarocladium killiense</i>	1
<i>Enterobacter sp</i> + <i>S. grupo viridans</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i> + <i>Fusarium spp</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>S. grupo viridans</i>	1
<i>S. coagulasa negativa</i> + <i>Candida lusitanae</i>	1
<i>Leuconostoc sp</i> + <i>Candida albicans</i>	1
Total	20

podiera contribuir a lo descrito es que los hospitales que son parte de este estudio no realizan de rutina profilaxis AM para BGN.

Al analizar el grupo de BGN, *E. coli* junto a *Klebsiella spp* representan más de 80% de ellos, manteniendo el predominio descrito desde la década del 90. *Pseudomonas*

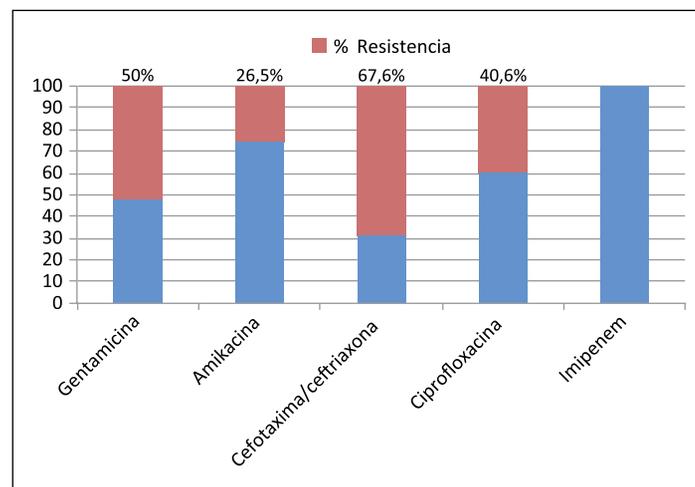
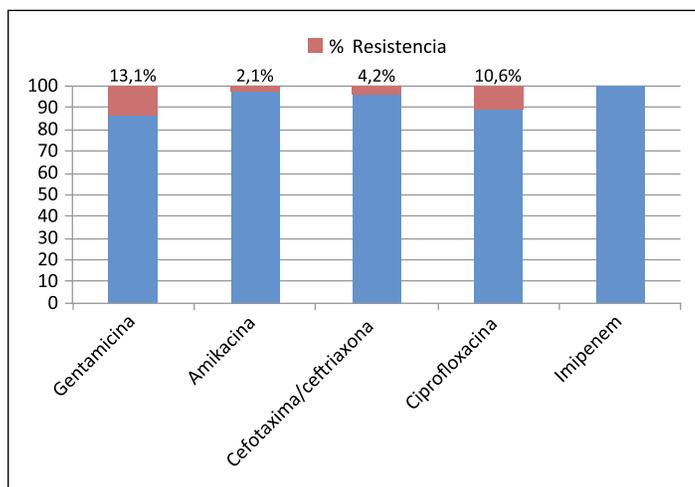


Figura 2. Perfil de resistencia a antimicrobianos de *Escherichia coli* en muestras aisladas de sangre en niños con cáncer, fiebre y neutropenia. Período 2012-2015.

Figura 3. Perfil de resistencia a antimicrobianos de *Klebsiella* spp en muestras aisladas de sangre en niños con cáncer, fiebre y neutropenia. Período 2012-2015.

Tabla 4. Resistencia a antimicrobianos de microorganismos aislados de hemocultivos de niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en cinco hospitales de Santiago, Chile. Períodos 1994-1998, 2004-2009 y 2012-2015

Microorganismo	Antimicrobiano	1994-1998		2004-2009		2012-2015	
		%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
<i>S. coagulasa negativa</i>	Oxacilina	55	46,7-62,6	77	64,1-89,4	86	75,4-97,4
<i>S. aureus</i>	Oxacilina	31	23,0-39,7	14	0-28,0	22	3,0-41,4
<i>S. grupo viridans</i>	Penicilina	50	18,8-81,2	75	40,0-93,7	71	52,7-88,9
<i>Enterococcus</i> spp	Vancomicina					67	29,6-90,7
Enterobacterias*	Gentamicina	19	12,8-25,0	19	7,0-30,2	28	17,6-37,6
	Amikacina	18	11,9-23,8	16	5,0-26,2	11	4,8-18,0
	Cefotaxima	25	18,4-32,3	35	21,0-48,6	30	20,5-39,9
	Ceftriaxona	23	11,9-33,7	33	16,5-50	20	12,3-29,5
	Imipenem	2,4	0-7,2	2,7	0-7,9	0	0
Bacilos gramnegativos no fermentadores**	Gentamicina	24	9,3-37,8	27	4,3-49,1	33	13,0-66,6
	Amikacina	9,3	0,6-18,0	25	3,8-46,2	33	13,0-66,6
	Ceftazidima	19	5,5-33,3	31	8,5-54,0	17	8,6-50,8
	Ciprofloxacino	11	0-24,3	19	0-37,9	20	3,6-62,4
	Imipenem	6,7	0-19,3	14	0-32,6	0	0

*Enterobacterias: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp, *Citrobacter freundii* y *Raourella* sp. **Bacilos gramnegativos no fermentadores: *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.

spp es el tercer BGN aislado (2,9%), con menor frecuencia que en los períodos precedentes, concentrando los casos en dos de los cinco centros incluidos en la vigilancia, con una frecuencia relativa en ellos cercana al 10% (datos no mostrados). Esto enfatiza la importancia de realizar vigilancia epidemiológica sistemática de los microorganismos

prevalentes en cada centro que atiende pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia, información que debe ser considerada al momento de definir la terapia empírica, incluyendo en esos centros, AM con acción anti *Pseudomonas* por el alto nivel de mortalidad observado cuando la cobertura inicial resulta inapropiada²²⁻²³.



En el grupo de CGP, *Staphylococcus coagulasa* negativa continúa siendo el agente principal (40%), seguido de *Streptococcus* grupo viridans (29%) y *Staphylococcus aureus* (19,3%).

La identificación de hongos en HC fue de 6,3%, con *Candida* spp como el principal microorganismo identificado. En tres casos se aisló *S. killiense* que no constituye un aislado usual, sino que se explica en el contexto de un brote por dicho microorganismo reportado en Santiago de Chile, durante el año 2013. El Instituto de Salud Pública de Chile, en su rol de laboratorio nacional de referencia y encargado del control sanitario y vigilancia de los medicamentos en todo el territorio nacional confirmó, por métodos fenotípicos y moleculares, la contaminación microbiológica por *S. killiense* en lotes específicos de un fármaco antiemético de uso común en pacientes con quimioterapia, suspendiendo su uso y distribución en el país, en febrero de 2014²⁴.

Staphylococcus coagulasa negativa mantiene alta resistencia a oxacilina alcanzando a 86,4%, similar al 77% (IC95%: 64,1-89,4) reportado por nuestro grupo en el período 2004-2009.

La similitud en los porcentajes de resistencia a AM en los principales agentes aislados entre los períodos 2004-2009 y 2012-2015, difiere con la resistencia creciente descrita a nivel internacional y pudiera tener relación con el uso racional de AM en los centros incluidos en este estudio⁸⁻¹⁰.

El conocimiento dinámico de la epidemiología y perfiles de susceptibilidad es una herramienta esencial para el adecuado manejo de niños con cáncer y NF de alto riesgo, en el escenario global de aumento de resistencia y limitado arsenal de nuevos AM, lo que justifica mantener

una vigilancia epidemiológica activa de los microorganismos prevalentes y su perfil de susceptibilidad en esta población de pacientes inmunocomprometidos.

Resumen

Antecedentes: Los microorganismos aislados de hemocultivos (HC) en pacientes con neutropenia febril (NF) varían en el tiempo, siendo necesaria su vigilancia para orientar una terapia empírica adecuada. **Objetivo:** Identificar microorganismos aislados de HC y su perfil de resistencia (R) a antimicrobianos en niños con cáncer y NF de alto riesgo. **Método:** Estudio prospectivo, multicéntrico de episodios de NF de alto riesgo en pacientes bajo 18 años de edad, de cinco hospitales en Santiago de Chile, 2012-2015. Análisis de HC positivos. **Resultados:** Se analizaron 206 microorganismos en 185 episodios de NF de alto riesgo con HC positivos. Los aislados principales fueron bacilos gramnegativos (BGN) (46,6%) y cocáceas grampositivas (CGP) (45,1%) y los microorganismos más frecuentes *Escherichia coli* (22,8%), *Staphylococcus coagulasa* negativa (18,0%) y *Klebsiella* spp (16,5%). En resistencia (R) a antimicrobianos destaca: *E. coli* y *Klebsiella* spp 4,2 y 67,6% R a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima/ceftriaxona) respectivamente, 10,6 y 40,6% R a ciprofloxacina y 2,1 y 26,5% a amikacina, respectivamente. *S. coagulasa* negativa y *S. aureus* 86,4% y 22,2% R a oxacilina, *Streptococcus* grupo viridans 71% R a penicilina. **Discusión:** Este estudio actualiza la etiología y el perfil de R de microorganismos aislados en HC de niños con cáncer y NF de alto riesgo, herramienta esencial para el adecuado manejo de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

- 1.- Feld R. Blood stream infections in cancer patients with febrile neutropenia. Int J Antimicrob Agents 2007; 32: 30-33. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.06.017. Epub 2008 Sep 7.
- 2.- Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities change of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis 2004; 39: S25-S31. DOI: 10.1086/383048.
- 3.- Payá E, Álvarez A, Avilés C, Cofré J, Enriquez N, Salgado C, et al. Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). Rev Med Chile 2001; 129: 1297-304.
- 4.- Aoun M. Empiric therapy for febrile neutropenia: what are the choices? Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5: 507-15 DOI: 10.1586/14787210.5.3.507.
- 5.- Solis Y, Álvarez A, Fuentes D, De la Barra D, Aviles C, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. Rev Chilena Infect 2012; 29: 156-62.
- 6.- Engels E, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. J Clin Oncol 1998; 16:1179-87.
- 7.- Zinner S H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999; 29: 490-4
- 8.- Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P, Casimir L, Lopardo H, Luppino V. Viridans streptococci bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors. Eur J Cancer 2003; 39: 1284-9.
- 9.- Oliveira AL, de-Souza M, Carvalho-Díaz VM. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi drug resistant gramnegative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2007; 39: 775-81. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705677.
- 10.- Rose W, Veerarahavan B, Pragasam A, Verghese V. Antimicrobial susceptibility profile of isolated from pediatric blood stream infections. Indian Pediatr 2014; 51: 752-3.
- 11.- Santolaya M, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enriquez N, et al. Prospective, multicenter, evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. J Clin Oncol 2001; 19: 3415-21.
- 12.- Santolaya M, Álvarez A, Avilés C, Becker A, Cofré J, Enriquez et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. Clin Infect Dis 2002; 35 (6): 678-83.



- 13.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- 14.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013.
- 15.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
- 16.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
- 17.- Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12: 212–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2005.01297.x
- 18.- Neshler L, Rolston K. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 2014; 42: 5-13. doi: 10.1007/s15010-013-0525-9. Epub 2013 Aug 23.
- 19.- Kanafani Z, Dakdouki G, El-Chammas K, Eid S, Araj G, Kanj S. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary care center in Lebanon: a view of the past decade. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 450-3.
- 20.- Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agent* 2007; 30 (Suppl 1): 51-9.
- 21.- Rolston K, Bodey G, Safdar A. Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and under reported entity. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (2): 228-33 DOI: 10.1086/518873.
- 22.- Bodey G, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1621-9.
- 23.- Zhang Q, Smith J, Zhu Q, Guo Z, MacDonald N. A five-year review of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children hospitalized at a single center in southern China. *Inter J Infect Dis* 2012; 16: e628-e632.
- 24.- Instituto de Salud Pública de Chile. Agencia nacional de medicamentos. Subdepartamento de Inspecciones. <http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2014/02/image2014-02-18-175018.pdf>
- 25.- Paganini H, Santolaya M, Álvarez M, Araña M, Arteaga R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chilena Infect* 2011; 28 (Supl 1): 10-38.
- 26.- Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A, Morales R, et al. Consenso de Manejo Racional del Paciente con Cáncer, Neutropenia y Fiebre. *Rev Chilena Infect* 2005; 22: S79-S111.
- 27.- Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1296–304. DOI: 10.1086/522533.
- 28.- Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 490-4.