



Artículo original | Bacteriología

## **Análisis de las bacteremias y la susceptibilidad a los antibióticos en hemocultivos de pacientes hematológicos con neutropenia y fiebre hospitalizados en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios de la Caja Costarricense del Seguro Social (enero-junio del 2019)**

Nicole Vargas Víquez<sup>1</sup>, Ileana Gómez Murillo<sup>1</sup> y Natalia Solís Rojas<sup>1</sup>

**AFILIACIONES:** <sup>1</sup>Hospital San Juan de Dios. Caja Costarricense del Seguro Social.

**RESUMEN** Con los pacientes hematológicos, los clínicos se enfrentan continuamente a complicaciones infecciosas cada vez más graves. El daño en las mucosas, la presencia de catéteres venosos centrales por largos períodos y particularmente la neutropenia son factores predisponentes dentro de este grupo de pacientes.

En lo concerniente a las bacteriemias en los pacientes neutropénicos ha existido un cambio considerable en la epidemiología de su etiología. En la década de 1970, predominaban los bacilos Gram-negativos; sin embargo, para la década de 1990, la mayoría de estas bacteriemias se encontraban asociadas a cocos Gram-positivos, lo cual se atribuye al uso generalizado de fluoroquinolonas como profilaxis en el mundo y al uso de catéteres intravasculares.

En este estudio se incluyeron pacientes mayores de 13 años con alguna enfermedad hematológica y que se encontraban en el Salón de Hematología del Hospital San Juan de Dios, de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), San José, Costa Rica, entre enero y junio del 2019. Dichos pacientes presentaron bacteriemias causadas por bacilos Gram-negativos, específicamente por especies como *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Según su perfil de sensibilidad a los antibióticos de los Gram-negativos, el porcentaje de producción de beta-lactamasas de espectro extendido fue de un 14 %. Por su parte, los Gram-positivos son menos importantes dentro de los hemocultivos de pacientes neutropénicos; sin embargo, se debe recordar que la mayor cantidad de aislamientos corresponden a *Staphylococcus coagulasa* negativos y muchos son resistentes a la oxacilina.

Dentro de estos aislamientos existen altas resistencias a los antimicrobianos y resistencias extremas, por lo que se debe recurrir a un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) tanto para pacientes en estado de hospitalización como pacientes de la consulta externa de Hematología y continuar con la vigilancia de los perfiles de resistencia dentro del centro hospitalario.

**PALABRAS CLAVE:** Neutropenia febril; Bacteriemia; pruebas de sensibilidad microbiana.

**Dirección para correspondencia,**  
dirigida a:

Nicole Vargas Víquez  
nicole.vargas0991@gmail.com

**Recibido:** 21 de octubre, 2022

**Aceptado:** 15 de setiembre, 2024

**Publicado:** 15 de octubre, 2024

**ABSTRACT** Clinicians are facing severe infectious complications in hematological patients. Damage to the mucous membranes, the presence of central venous catheters for long periods and neutropenia, are predisposing factors.

Bacteremias in neutropenic patients, have been changing in etiology. In the 1970s, Gram-negative bacilli were predominating; however, by the 1990s, most of these bacteremias were caused by Gram-positive bacteria, which is attributed to the widespread use of fluoroquinolones as worldwide prophylaxis and the use of intravascular catheters.

Patients with hematological disease, who developed neutropenia and fever during the months of January to June 2019, in the Hematological Service of the Hospital San Juan de Dios (CCSS) were included in this study. They have bacteremias mostly caused by Gram-negative bacilli, specifically by species such as *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. And according to its antimicrobial profile test, the production of extended-spectrum beta-lactamase is 14 %.

On the other hand, the Gram-positive bacteria are less important within the blood cultures of neutropenic patients, however, it should be remembered that the greater number of isolations are coagulase negative *Staphylococci* and many of them are resistant to oxacillin.

There has been noticed that some of the organisms isolated from bloodcultures of patients in the study are multidrug resistance bacteria. It is important to implement antimicrobial stewardship programs and antimicrobial resistance monitoring systems.

Costa Rican scientist.

**KEY WORDS:** Febril neutropenia; Bacteremia; Microbial sensitivity test.

**INTRODUCCIÓN** Actualmente, la población de pacientes inmunocomprometidos se encuentra en aumento con ello existe el riesgo mayor de desarrollar complicaciones infecciosas durante el transcurso de su enfermedad o tratamiento (1). Específicamente, con los pacientes hematológicos, se debe hacer frente a complicaciones infecciosas cada vez más graves. El daño en las mucosas, la presencia de catéteres venosos centrales por largos períodos y, en particular, la neutropenia son factores predisponentes dentro de este grupo de personas (1,2).

La presencia de fiebre es una complicación frecuente en quienes presentan neutropénicos y muchas veces es el único signo clínico de infección (3). Una vez que se instala un cuadro febril, de un 13 a un 60 % de los cuadros documentan bacteriemia, del 20 al 30 % evolucionan a sepsis severa y un de un 5 a un 10 % a choque séptico (4). La tasa de mortalidad en bacteriemias en pacientes con neutropenia y fiebre se ha reportado entre un 5 y un 42 % (4,5) y aumenta cada hora antes de que se instaure una terapia antibiótica efectiva (1). Por todo lo anterior, la neutropenia febril debe ser considerada una emergencia médica y se debe iniciar antibioticoterapia lo más pronto posible. En lo concerniente a las bacteriemias en pacientes neutropénicos ha existido un cambio considerable en la epidemiología de su etiología .

En la década de 1970, los bacilos Gram-negativos causaban entre el 60 y el 70 % de las bacteriemias en pacientes neutropénicos; no obstante, para la década de 1990, la mayoría de estas se encontraba asociada a cocos Gram-positivos (6) y las que eran causadas por bacilos Gram-negativos disminuyeron de un 70 a un 30 %, lo cual se atribuye al uso generalizado de fluoroquinolonas como profilaxis en todo el mundo y al uso de catéteres intravasculares por períodos prolongados. Sin embargo, esta tendencia se ha revertido (7). Sin desplazar a los Gram-positivos, de nuevo los bacilos Gram-negativos se han convertido en los aislamientos reemergentes dentro de las bacteriemias del paciente neutropénico, incluyendo aquellos microorganismos multirresistentes a los antibióticos.

Nuevos estudios analizan los factores que pueden estar influyendo en el cambio de los agentes causantes de bacteremia en pacientes neutropénicos. Se sugiere como uno de los principales factores influyentes a la terapia antibiótica empírica (8), la cual se refiere a la instauración de terapia con antibióticos previo a los resultados de los cultivos y sin tener un aislamiento microbiológico con su respectiva prueba de sensibilidad. La importancia de la terapia antibiótica empírica ha sido ampliamente aceptada y establecida ante el riesgo de pacientes neutropénicos de desarrollar bacteriemias y sepsis. El brindar una terapia apropiada es crítico en quienes presentan riesgo de desarrollar una bacteremia, pues, de no ser así, fácilmente se puede desarrollar un choque séptico y esto disminuye cinco veces la supervivencia, de un 52 % a un 10 % (9).

El panorama en Costa Rica se estudió durante los años 2012 y 2013 en el Hospital San Juan de Dios con pacientes neutropénicos y con fiebre, quienes además padecían de leucemias agudas. Se lograron analizar en total 23 hemocultivos positivos. La mayoría de los aislamientos microbiológicos resultaron ser cocos Gram-positivos, para los cuales el 40 % fueron *Staphylococcus aureus* y 20 %, *Staphylococcus hominis*. Lo anterior podría justificarse, en primera instancia, por el uso de catéter venoso central (CVC) en la mayoría de pacientes y también por el empleo de cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) como terapia antibiótica empírica (10).

Numerosos estudios enfatizan la importancia de analizar la microbiología local y los perfiles de resistencia dentro de los centros de salud e instaurar una terapia empírica adecuada para pacientes neutropénicos. Por ejemplo, se establece que el 60 % de quienes padecen neutropenia fallece al no recibir una terapia antibiótica empírica adecuada, por lo que se recalca la necesidad de estudiar la resistencia local, con el fin de administrar antibióticos acordes a la microbiología y a la clínica de cada paciente y durante las primeras horas de la neutropenia febril (11)

Durante la última década, el aumento en la aparición de bacterias multirresistentes en pacientes hematológicos ha tenido considerables implicaciones en la elección de la terapia empírica. Mundialmente se ha descrito un incremento en la resistencia a cefalosporinas y fluoroquinolonas, lo cual genera el uso de tratamientos antibióticos costosos y tiempos de hospitalización prolongados (12).

## Artículo Original

Como se ha reportado en la literatura, un alto porcentaje de las bacteriemias son causadas por bacilos Gram-negativos de la familia Enterobacteriaceae, con el riesgo de producir beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Se reporta que el porcentaje de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE podría ser hasta del 50 % y para *Escherichia coli* de entre un 11 % y un 69 % (2). En un estudio realizado en Barcelona, España, donde se analizaron 376 bacteriemias de pacientes neutropénicos con una leucemia aguda, la *Pseudomonas aeruginosa* se aisló en un porcentaje de un 11 %, del cual el 58 % correspondía a aislamientos multi resistentes a drogas (MDR). En este estudio se concluyó que en realidad el aislamiento de bacterias MDR dentro de las bacteriemias de quienes presentan neutropénesis es bastante común y frecuentemente, en los casos donde se involucra este tipo de microorganismos, la terapia antibiótica empírica es inadecuada (12).

Con el fin de minimizar el uso de antibióticos de amplio espectro de manera empírica, es vital optimizar la selección de la terapia empírica actual, a través del conocimiento de la epidemiología y los perfiles de sensibilidad en el Hospital San Juan de Dios. Por esta razón, este estudio pretende determinar las bacterias aisladas de los hemocultivos positivos en pacientes hematológicos del Servicio de Hematología de dicho centro médico que cursan con neutropenia y fiebre, con el fin de conocer los perfiles de sensibilidad a los antibióticos y los mecanismos de resistencia.

**MATERIALES Y MÉTODOS** Este estudio posee un diseño observacional, descriptivo y prospectivo. Se incluyen en el estudio pacientes mayores de 13 años, de ambos géneros, de todas las etnias, quienes padecen alguna enfermedad hematológica y se encontraban hospitalizados en el Salón de Hematología del Hospital San Juan de Dios entre enero y junio del 2019; y quienes además presentaban fiebre única mayor a 38,3 °C o mayor a 38 °C sostenida por más de una hora, un recuento de neutrófilos inferior a 500 células por microlitro y la presencia de bacteremia demostrada por hemocultivos positivos. Se excluyen del estudio pacientes con hemocultivos negativos, con hemocultivos positivos en los cuales sea imposible identificar el microorganismo implicado en la bacteremia y pacientes con hemocultivos positivos, en los cuales se aíslan células levaduriformes. Dentro de las variables por estudiar se incluye el género del paciente, la edad, la patología hematológica subyacente, el conteo absoluto de neutrófilos al momento de la bacteremia, el aislamiento bacteriano y la prueba de sensibilidad a los antibióticos documentada en hemocultivo.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN** Se analizaron 32 aislamientos de hemocultivos positivos en 25 pacientes neutropénicos con enfermedades hematológicas en el Hospital San Juan de Dios durante el primer semestre del año 2019. La edad promedio de los pacientes es de 44 años con una desviación estándar de 19 años, con un 95 % de confianza. Además, la mayoría se identificó con el género masculino (60 %) y el 50 % de los casos padecen Leucemia Linfocítica Aguda (LLA).

IEs de esperar un mayor número de complicaciones infecciosas en las leucemias agudas, debido a la quimioterapia mieloaplasiante que condiciona a neutropenias más prolongadas y profundas (13).

Con respecto a los aislamientos microbiológicos, del total de los 32 aislamientos que pertenecen a los hemocultivos positivos de las personas pacientes en estudio; el 69 % corresponden a bacilos Gram-negativos y el 31 % restante a cocos Gram-positivos.

Al analizar los aislamientos del grupo de los bacilos Gram-negativos, se obtuvieron en total 22 cepas bacterianas. La mayoría de estos aislamientos se encuentran representados por tres especies, a saber: *P. aeruginosa*, *E. coli* y *K. pneumoniae* con un 27 %, 27 % y 22 % del total de los bacilos Gram-negativos, respectivamente. Estos son seguidos por *Klebsiella oxytoca* (9 %), *Serratia marcescens* (5 %), *Citrobacter koseri* (5 %) y *Pseudomonas stutzeri* (5 %) (Figura 1).

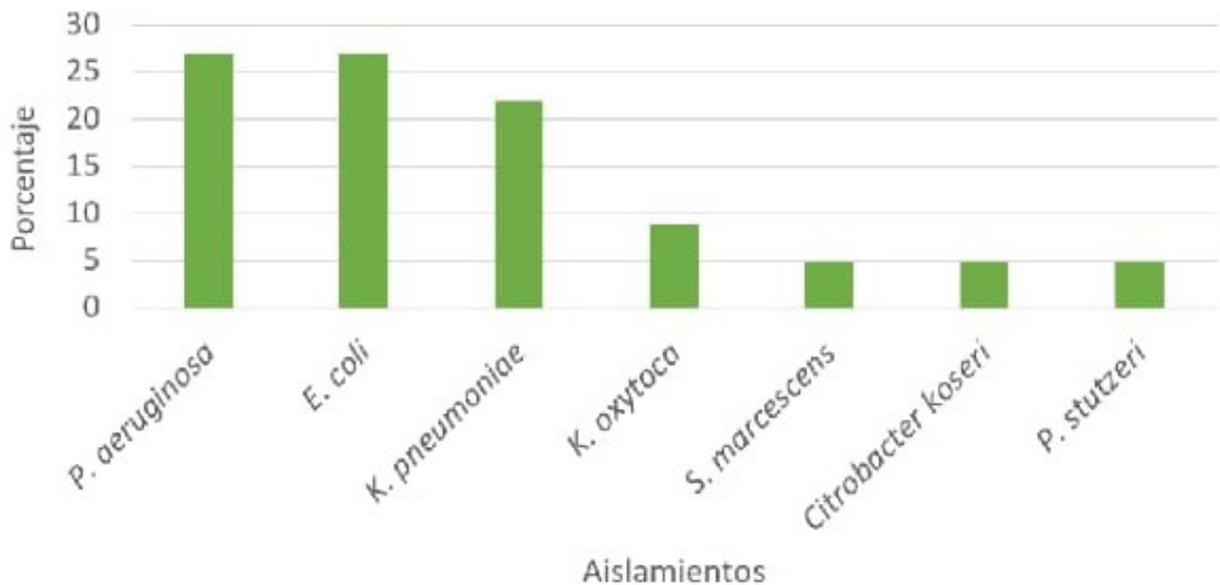


Figura 1. Porcentajes de distribución de los 22 aislamientos bacterianos de bacilos Gram-negativos de los hemocultivos positivos de pacientes hematológicos y neutropénicos del Hospital San Juan de Dios.

**FUENTE:** Tal y como sucede en este estudio, donde la mayoría de aislamientos corresponden a bacilos Gram-negativos y las especies aisladas con más frecuencia son *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* seguidas por *Klebsiella pneumoniae*, así se reporta en la literatura por muchos autores; como por ejemplo en un estudio del 2009 al 2012 realizado en Italia (14) acerca de las bacteriemias en pacientes con enfermedades hematológicas, se reporta una mayoría de aislamientos de bacilos Gram-negativos y especialmente *Escherichia coli* (52.9 %), *Pseudomonas aeruginosa* (18.7 %) y *Klebsiella pneumoniae* (12.2 %). Estos resultados concuerdan con que los pacientes neutropénicos suelen generar bacteriemias causadas por su microbiota y a partir de fuentes endógenas, como lo es el tracto gastrointestinal (15).

En cuanto a los aislamientos de Cocos Gram-positivos, resultaron ser diez casos. Los más comunes pertenecen al género de los *Staphylococcus*: *S. aureus*, *S. haemolyticus* y *S. epidermidis* con un 20 % de los aislamientos cada uno con respecto al total de aislamientos de los Gram-positivos; seguidos de *S. hominis* (10 %), *Streptococcus agalactiae* (10 %), *Enterococcus gallinarum* (10 %) y *Enterococcus hirae* (10 %) (Figura 2).

Wisplinghoff y Siddiqui (15, 16), en sus respectivos estudios de pacientes con neoplasias hematológicas y neutropénicos, reportan también el predominio de *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos dentro de los aislamientos de Gram-positivos.

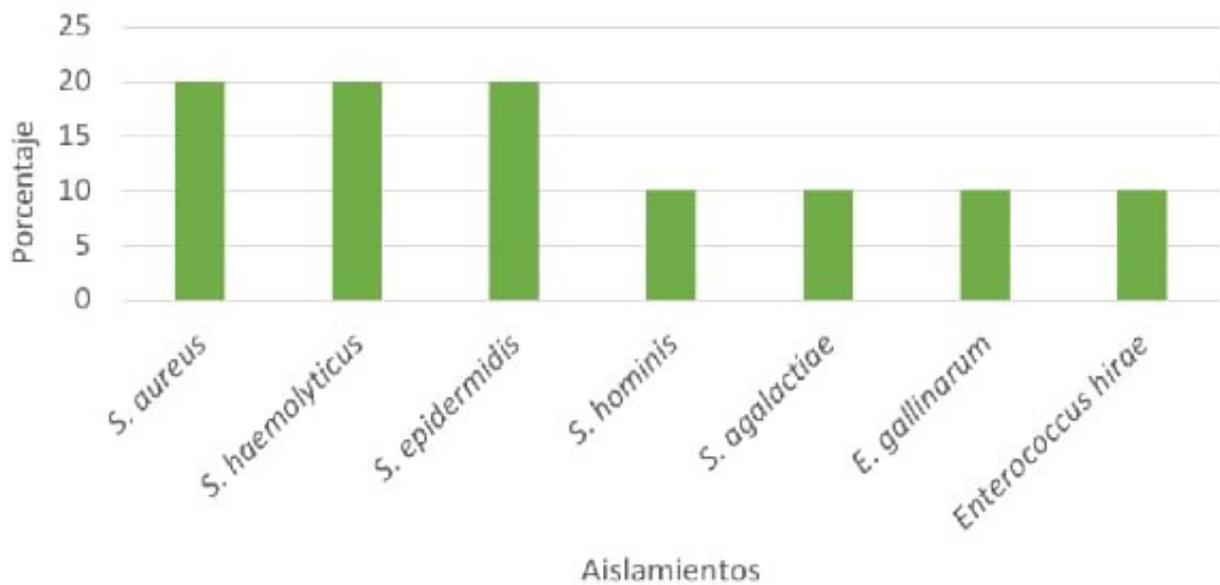


Figura 2. Porcentajes de distribución de los diez aislamientos bacterianos de Cocos Gram-positivos de los hemocultivos positivos de los pacientes hematológicos y neutropénicos del Hospital San Juan de Dios

**FUENTE:**

Para este caso donde *S. aureus*, *S. haemolyticus* y *S. epidermidis* se encuentran dentro de las especies de Gram-positivos frecuentemente aisladas se tienen dos aislamientos de cada especie; y de los seis totales, en cuatro de los casos se reportó como fuente de la bacteriemia, el uso de un catéter venoso central. La explicación probable es que estas infecciones derivan de la pérdida de la integridad cutánea, donde estos gérmenes pueden fungir como colonizantes.

Por otra parte, al realizar el análisis de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, del total de los 32 aislamientos de bacteriemias de pacientes neutropénicos del Hospital San Juan de Dios, ocho presentaron algún mecanismo de resistencia a los antibióticos, representando así el 25 % de los aislamientos. Del porcentaje correspondiente a las bacterias con algún mecanismo de resistencia, la mayoría (16 %) pertenece a los bacilos Gram-negativos (Figura 3).

## Artículo Original

Al observar propiamente el grupo de los bacilos Gram-negativos, del total de aislamientos (n=22), cinco de ellos (23 %) presentó algún mecanismo de resistencia y se encontraron tres diferentes: la presencia de enzimas como betalactamasas de espectro extendido (BLEE), presencia de enzimas como metalo-betalactamasas (MBL) y mecanismos de impermeabilidad o presencia de bombas de eflujo. Por lo tanto, del 23 % de bacilos Gram-negativos resistentes a los antibióticos, el 14 % se encuentra representado por las BLEE, 4.5 % por la presencia de MBL y 4.5 % por impermeabilidad o eflujo.

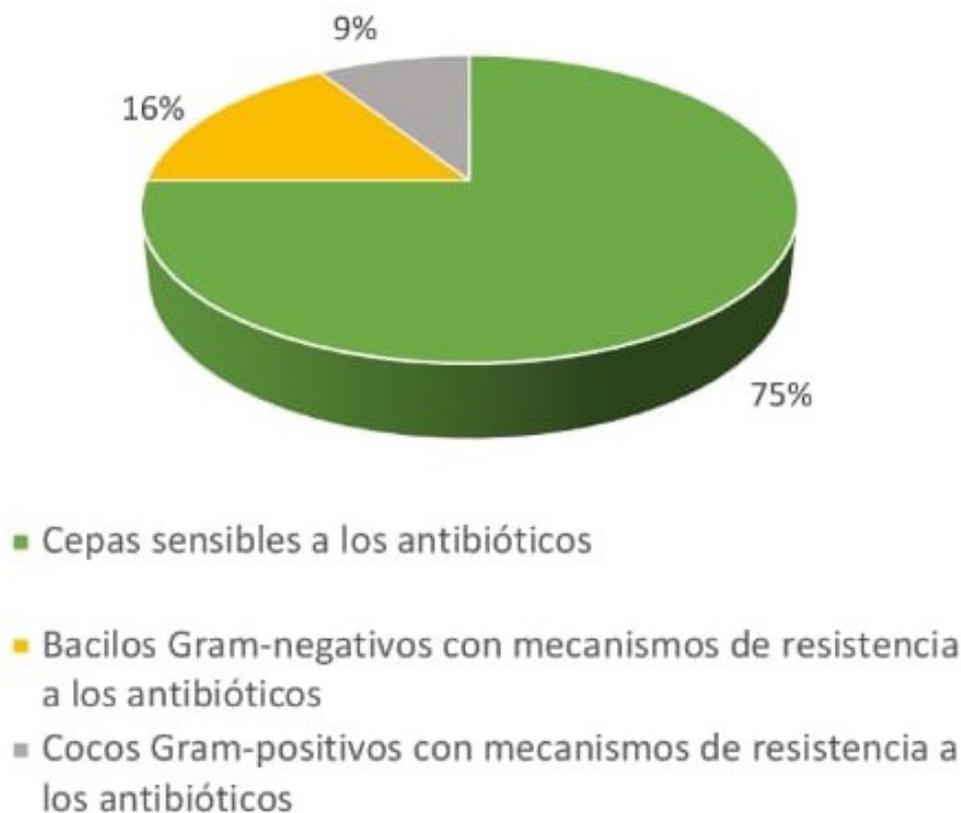


Figura 3. Porcentajes de distribución de la sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos bacterianos de bacilos Gram-negativos y Cocos Gram-positivos de los hemocultivos positivos de los pacientes hematológicos y neutropénicos del Hospital San Juan de Dios

Las especies bacterianas que presentaron los mecanismos de resistencia son *Pseudomonas aeruginosa*. Una de las cepas de esta especie presentaba un mecanismo de resistencia a los carbapenémicos por impermeabilidad o eflujo. Cabe resaltar que este aislamiento corresponde a un paciente que ya había presentado un hemocultivo positivo por una *P. aeruginosa*, en ese entonces sensible a todos los antibióticos y el tratamiento que había recibido era precisamente Meropenem. Se reporta que la terapia antibiótica previa ha sido reconocida como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de resistencia; por ejemplo, se sabe que la exposición previa a cefalosporinas de tercera generación, como profilaxis o tratamiento empírico en los pacientes hematológicos, y neutropénicos del Hospital San Juan de Dios.

## Artículo Original

Las especies bacterianas que presentaron los mecanismos de resistencia son *Pseudomonas aeruginosa*. Una de las cepas de esta especie presentaba un mecanismo de resistencia a los carbapenémicos por impermeabilidad o eflujo. Cabe resaltar que este aislamiento corresponde a un paciente que ya había presentado un hemocultivo positivo por una *P. aeruginosa*, en ese entonces sensible a todos los antibióticos y el tratamiento que había recibido era precisamente Meropenem. Se reporta que la terapia antibiótica previa ha sido reconocida como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de resistencia; por ejemplo, se sabe que la exposición previa a cefalosporinas de tercera generación, como profilaxis o tratamiento empírico en los pacientes hematológicos, se ha asociado al aumento de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (17). Otra cepa de *Pseudomonas aeruginosa* presentaba una MBL, lo cual refleja resistencia a antibióticos como Meropenem. Esta cepa es considerada de resistencia extrema a los antibióticos (XDR), debido a que también presentó resistencia a los aminoglicósidos como Amikacina.

También, un aislamiento de *Escherichia coli* y uno de *Klebsiella pneumoniae* presentaron una BLEE. Para *Pseudomonas stutzeri* se obtuvo un aislamiento con una BLEE y se conoce que la especie posee una de estas enzimas como propias de su especie (18). *Pseudomonas stutzeri* inusual dentro de los aislamientos de muestras clínicas; sin embargo, hay reportes donde se habla de aislamientos de esta especie en muestras de pacientes inmunosupresos, quienes tienen usualmente períodos de hospitalización más extensos y, por lo tanto, una mayor exposición a los antimicrobianos; lo cual podría explicar el aislamiento de esta especie con amplia resistencia a los antibióticos. Actualmente se han descrito al menos dos mecanismos de resistencia a los antibióticos dentro de *P. stutzeri*: la modificación de las proteínas de membrana externa, el lipopolisacárido y una betalactamasa de espectro extendido (18).

En muchos estudios se ha reportado un aumento en la mortalidad de las personas cuando los aislamientos de los hemocultivos son aislamientos productores de BLEE. Por ejemplo, en un estudio en Taiwán reportan tasas de mortalidad de hasta un 19 % para *E. coli* y de un 29 % para *K. pneumoniae*, cuando ambas son productoras de enzimas BLEE (19).

De igual manera, en un estudio de infecciones en pacientes neutropénicos realizado en Líbano (17) se describe un aumento en la mortalidad de hasta cuatro veces más en las cepas bacterianas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación y de diez veces más en las cepas resistentes en al menos un agente en tres o más grupos de antibióticos, bacterias a las cuales se les llama multirresistentes a los antibióticos (MDR).

En el 2007, Oliveira et al.(20) realizaron un estudio de las bacteriemias en pacientes neutropénicos trasplantados de células madre hematológicas.

## Artículo Original

En ese estudio se reportó hasta un 4.5 % de las bacteriemias causadas por microorganismos MDR. Además, se identificó que el aislamiento de bacilos Gram-negativos MDR se asocia a un aumento de hasta siete veces más en la mortalidad de los pacientes.

Para este estudio, en el caso de los Gram-positivos, se obtuvieron diez aislamientos de los cuales tres (30 %) presentaron resistencias a alguno de los antibióticos comúnmente utilizados en las bacteriemias, donde se sospecha de Cocos Gram-positivos; por ejemplo, Oxacilina y Levofloxacina.

Todos los aislamientos Gram-positivos con algún mecanismo de resistencia pertenecen al género *Staphylococcus*: dos cepas de *S. epidermidis* y una de *S. haemolyticus*. Las tres cepas eran resistentes a Oxacilina y dos de ellas a Levofloxacina (Quinolonas).

Dentro del género *Staphylococcus*, usualmente la resistencia a la Oxacilina está dada por el gen *mecA*, el cual codifica, mediante una proteína de unión a Penicilina resistente a los betalactámicos PBP2a (21), y la resistencia a las quinolonas está dada por mutaciones en los genes *gyrA* y *griA*, que son codificantes de la subunidad A de la girasa y la topoisomerasa IV, respectivamente (22). La tasa de resistencia a la metilicina dentro de los *Staphylococcus* coagulasa negativos de pacientes con algún tipo de cáncer se reporta en Europa en más de un 50 %. *S. aureus*, siendo menos común dentro de las bacteriemias de pacientes hematológicos, también es frecuente que presente altas resistencias a la metilicina (23); por ejemplo, se ha reportado hasta un 29 % de resistencia a la metilicina en *S. aureus* y hasta un 77 % en *Staphylococcus coagulasa* negativos (15).

A pesar de la presencia de todos los mecanismos de resistencia, gran parte de los aislamientos continúan siendo sensibles a la mayoría de los grupos de antimicrobianos utilizados para el tratamiento de bacteriemias.

La sensibilidad de los bacilos Gram-negativos a Ceftazidime, Meropenem, Amikacina y Piperacilina/Tazobactam se mantiene por encima del 80 % y los Cocos Gram-positivos también por encima del 80 % para Vancomicina, Levofloxacina y Linezolid, excepto en Oxacilina donde alcanza apenas el 57 % de sensibilidad (figuras 4 y 5).

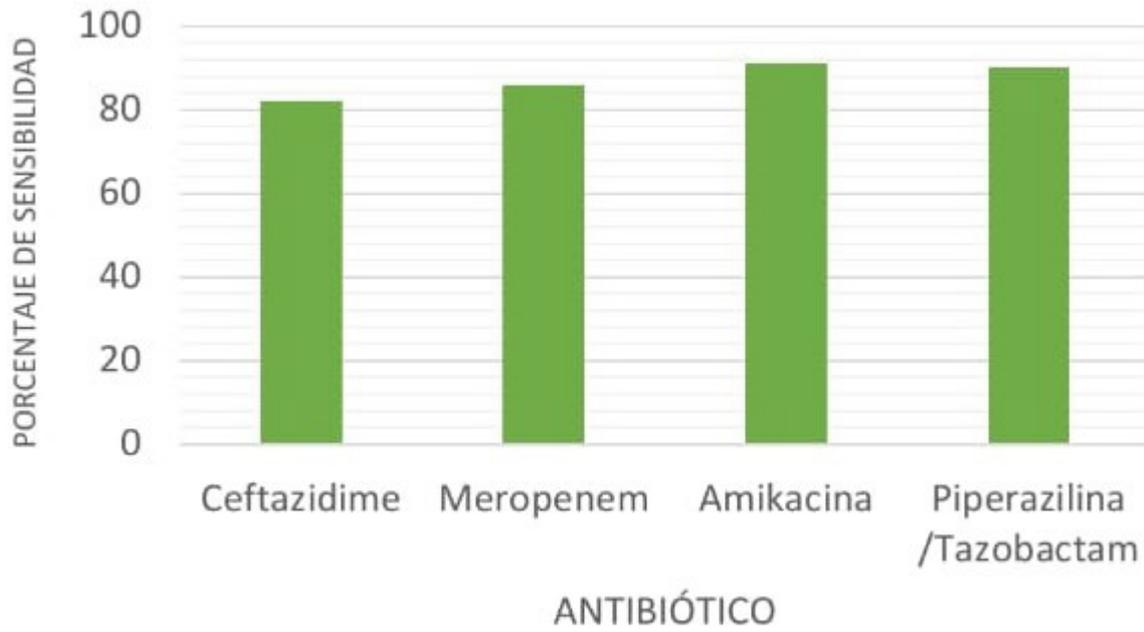


Figura 4. Porcentajes de sensibilidad para Ceftazidime, Meropenem, Amikacina y Piperazilina/Tazobactam de los 22 aislamientos bacterianos de Bacilos Gram-negativos de los hemocultivos positivos de pacientes hematológicos y neutropénicos del Hospital San Juan de Dios.

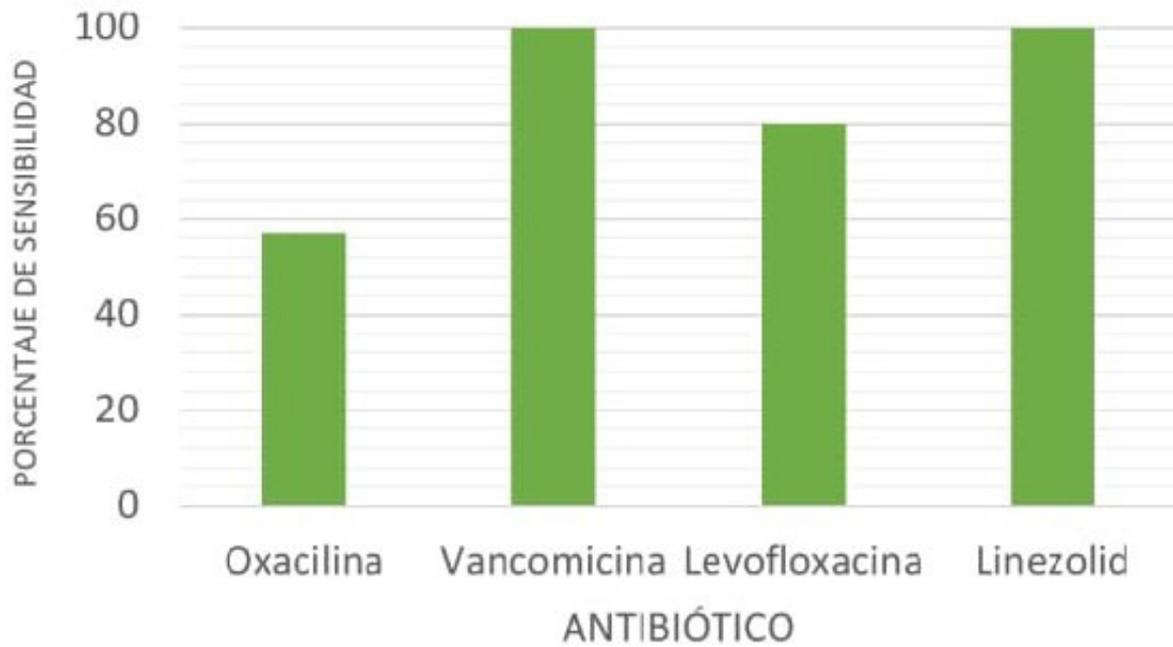


Figura 5. Porcentajes de sensibilidad para Oxacilina, Vancomicina, Levofloxacina y Linezolid de los diez aislamientos bacterianos de Cocos Gram-positivos de los hemocultivos positivos de los pacientes hematológicos y neutropénicos del Hospital San Juan de Dios

## Artículo Original

Oliveira(2007) (20) reporta porcentajes de resistencia y sensibilidad similares a los de pacientes del Hospital San Juan de Dios. De los 59 aislamientos de Gram-negativos que obtuvo el autor, el 80 % fueron sensibles a amikacina, el 68 % a ceftazidime y el 91.5 % a Meropenem. También reporta un 14 % de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Al igual que en las demás poblaciones, existen cambios en la susceptibilidad a los antibióticos de las cepas bacterianas aisladas de hemocultivos de pacientes neutropénicos. La tasa de las bacterias MDR se encuentra en aumento; sin embargo, se ha demostrado la existe poca prevalencia de resistencia a los carbapenémicos tal y como se demostró en este estudio. Esto último gracias a que dentro del Salón de Hematología del Hospital San Juan de Dios se extreman las medidas de bioseguridad estándar y las políticas de aislamiento, se intenta mantener el personal de salud que ya se encuentra capacitado, no se utilizan quinolonas como profilaxis y existen políticas de desescalonamiento que se han incrementado gracias a la consciencia del personal médico ante el uso racional de los antibióticos.

Sin embargo, a pesar de que la gran mayoría de los aislamientos continúan sensibles a los antibióticos de elección para este tipo de infecciones, existen aislamientos con altas resistencias a los antimicrobianos y resistencias extremas, por lo que se debe recurrir a la implementación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) tanto para pacientes hospitalizados como para pacientes ambulatorios del servicio de Hematología, y continuar con la vigilancia de los perfiles de resistencia dentro de las bacteriemias del centro de salud.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.Vossen, M. G., Milacek, C. y Thalhammer, F. Empirical antimicrobial treatment in haemato-/oncological patients with neutropenic sepsis. *ESMO Open*. 2018; 3:e000348. doi:10.1136/esmoopen-2018-000348.
- 2.Gustinetti, G. y Mikulska, M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 2016; 7(3): 280-97. <http://dx.doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>.
- 3.Lima, S. S., França, M. S., Godoi, C. C. G., Martinho, G. H., de Jesus L. A., de Castro Romanelli, R. M. et al. Neutropenic patients and their infectious complications at a university hospital. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2013; 35(1): 18-22. doi:10.5581/1516-8484.20130009.
- 4.Averbuch, D., Orasch, C., Cordonnier, C., Livermore, D. M., Mikulska, M., Viscoli, C. et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013; 98(12): 1826-1835. doi:10.3324/haematol.2013.091025
- 5.brahim, T. M. y Pang, C. Bacteremia Pattern in Febrile Neutropenia among Adults Cancer Patients Receiving Chemotherapy in an Australia Regional Hospital. *Universal Journal of Public Health*. 2017; 5(4): 172-175. doi:10.13189/ujph.2017.0504066.
- 6.Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007; 11(6): 513-517. doi:10.1016/j.ijid.2007.02.002
- 7.Huang, K. P., Wang, T. F., Chu, S. C., Wu, Y. F., Wang, R. Y. y Kao, R. H. Analysis of pathogens and susceptibility in cancer patients with febrile neutropenia and bacteremia: Experience in a single institution in eastern Taiwan. *Tzu Chi Medical Journal*. 2011; 23(4): 115-118. doi:10.1016/j.tcmj.2011.09.002
- 8.Ramphal, R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39: S25-S31.

## BIBLIOGRAFÍA

9. Liang, S. Y. y Kumar, A. Empiric Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: Optimizing Pathogen Clearance. *Current Infectious Disease Reports*. 2015; 17(7): 493. doi:10.1007/s11908-015-0493-6.
10. Méndez, D. y Villalobos, M. Epidemiología y Microbiología en los pacientes con fiebre y neutropenia en la Leucemia Aguda, durante el periodo de enero 2012 a diciembre 2013 en el Hospital San Juan de Dios. Universidad de Costa Rica. Tesis de Posgrado en Especialidades Médicas. 2014.
11. Meidani, M., Bagheri, A. y Khorvash, F. A population-based study of bacterial spectrum in febrile neutropenic patients. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2013; 6(2): 150-156. doi: 10.5812/jjm.4941.
12. Garcia-Vidal, C., Cardozo-Espinola, C., Puerta-Alcalde, P., Marco, F., Tellez, A., Agüero, D. et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS One*. 2018; 13(6): e0199531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199531>.
13. Taj, M., Farzana, T., Shah, T., Maqsood, S., Ahmed, S. S. y Shamsi, TS. Clinical and microbiological profile of pathogens in febrile neutropenia in hematological malignancies: A single center prospective analysis. *Journal of Oncology*. 2015. doi:10.1155/2015/596504.
14. Trearichi, E. M., Pagano, L., Candoni, A., Pastore, D., Cattaneo, C., Fanci, R., et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: An Italian multicentre prospective survey. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(4): 337-343. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2014.11.022>.
15. Wisplinghoff, H., Seifert, H., Wenzel, R. P. y Edmond, M. B. Current Trends in the Epidemiology of Nosocomial Bloodstream Infections in Patients with Hematological Malignancies and Solid Neoplasms in Hospitals in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 36: 1 1 0 3 - 1 1 1 0 . <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/36/9/1103/311433>
16. Siddiqui, B., Azmat, R., Tikmani, S. S., Rafi, S., Syed, B., Khan, M. T., et al. Frequency of bloodstream infection in febrile neutropenic patients, experience from a developing country. *Annals of Medicine and Surgery*. 2018; 34: 71-74. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2018.09.004>.
18. Lalucat, J., Bennasar, A., Bosch, R., García-Valdés, E. y Palleroni, N. J. Biology of *Pseudomonas stutzeri*. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2006; 70(2): 510-547. doi:10.1128/MMBR.00047-05.
19. Wang, S. S., Lee, N. Y., Hsueh, P. R., Huang, W. H., Tsui, K. C., Lee, H. C. et al. Clinical manifestations and prognostic factors in cancer patients with bacteremia due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2011; 44(4): 282-288. doi:10.1016/j.jmii.2010.08.004.
20. Oliveira, A. L., de Souza, M., Carvalho-Dias, V. M. H., Ruiz, M. A., Silla, L., Tanaka, P. Y. et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation*. 2007; 39(12): 775-781. doi:10.1038/sj.bmt.1705677
21. Dickinson, T. M. y Archer, G. L. Phenotypic Expression of Oxacillin Resistance in *Staphylococcus epidermidis*: Roles of *mecA* Transcriptional Regulation and Resistant-Subpopulation Selection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000; 44(6): 1616-1623. doi:10.1128/AAC.44.6.1616-1623.2000
22. Roychoudhury, S., Catrenich, C. E., McIntosh, E. J., McKeever, H. D., Makin K. M., Koenigs, P. M. et al. Quinolone resistance in staphylococci: Activities of new nonfluorinated quinolones against molecular targets in whole cells and clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001; 45(4):1115-1120. doi:10.1128/AAC.45.4.1115-1120.2001.
23. Mikulska, M., del Bono, V., Raiola, A. M., Bruno, B., Gualandi, F., Occhini, D., et al. Blood Stream Infections in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Reemergence of Gram-Negative Rods and Increasing Antibiotic Resistance. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009; 15(1): 47-53. doi:10.1016/j.bbmt.2008.10.024..