

13

112272ej-



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Petróleos Mexicanos
Hospital Central de Alta Especialidad

NEUTROPENIA Y FIEBRE: UN ESTUDIO DE CASOS
Y CONTROLES.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
p r e s e n t a

DR. JULIO CESAR CEBALLOS TRUJEQUE

Asesor de Tesis: Dr. Franz Pérez Ancona

México, D. F.

Febrero 1992





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

- 1.0.- RESUMEN**
- 2.0.- INTRODUCCION**
- 3.0.- OBJETIVOS**
- 4.0.- HIPOTESIS**
- 5.0.- METODOLOGIA**
 - 5.1.- DISEÑO**
 - 5.2.- DEFINICION DE ENTIDAD NOSOLOGICA**
 - 5.3.- DEFINICION DE POBLACION OBJETIVO**
 - 5.4.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION**
 - 5.5.- DEFINICION DE CASO Y CONTROL**
- 6.0.- RESULTADOS**
- 7.0.- DISCUSION**
- 8.0.- CONCLUSIONES**
- 9.0.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1.0.- RESUMEN

LOS ENFERMOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE REPRESENTAN UN VERDADERO RETO DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICO, DEBIDO A LA INCREMENTADA SUSCEPTIBILIDAD PARA PADECER ENFERMEDADES INFECCIOSAS. ACTUALMENTE, CON EL ADVENIMIENTO DE NUEVOS MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS DE AMPLIO ESPECTRO Y EL DESARROLLO DE NUEVAS TECNICAS DIAGNOSTICAS, LA SOBREVIDA HA MEJORADO, SIN EMBARGO ES AUN FUNDAMENTAL CONOCER LA PREVALENCIA DE GERMESES Y SU SUCEPTIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS EMPLEADOS EN CADA INSTITUCION HOSPITALARIA YA QUE LA POBLACION VARIA AMPLIAMENTE DE UN SITIO A OTRO. POR OTRO LADO, ES IMPORTANTE CONOCER LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MAL PRONOSTICO EN NUESTROS ENFERMOS.

EL PRESENTE ESTUDIO SE LLEVO A CABO EN LA POBLACION DE ENFERMOS CON NEOPLASIA HEMATOLOGICA QUE ACUDE A NUESTRO HOSPITAL. FUERON REVISADOS 131 EXPEDIENTES DE LOS CUALES SOLO 27 SE INCLUYERON EN EL ANALISIS FINAL. CONTROL SE DEFINIO COMO TODO AQUEL ENFERMO QUE SOBREVIVIO AL EVENTO DE NEUTROPENIA Y FIEBRE Y CASO TODO AQUEL QUE FALLECIO COMO CONSECUENCIA DE SEPSIS. TAMBIEN SE REVISARON LA FRECUENCIA DE GERMESES ENCONTRADOS Y SU SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA IN VITRO.

EL ANALISIS DE 32 VARIABLES MOSTRO SOLAMENTE SIGNIFICANCIA ESTADISTICA CON LA PRESENCIA DE SEXO FEMENINO, DURACION DE LA ENFERMEDAD Y PRESENCIA DE HEMOCULTIVOS POSITIVOS ($p < 0.06$). LA PREVALENCIA DE GERMESES FUE SIMILAR A LA

REPORTADA EN LA LITERATURA, CON PREDOMINIO DE GRAMNEGATIVOS, SIN
EMBARGO SE ENCONTRO UNA FRECUENCIA IMPORTANTE DE CULTIVOS POSITIVOS
A CANDIDA Y UNA INCREMENTADA RESISTENCIA DE LOS GERMESES A
ANTINICROBIANOS DE AMPLIO ESPECTRO DE NUEVA GENERACION.

SE CONCLUYO QUE, LA CANDIDA ES PREVALENTE EN NUESTRA
POBLACION ESTUDIADA, LA RESISTENCIA ANTMICROBIANA SUGIERE
SOBREUTILIZACION DE ANTINICROBIANOS Y ES NECESARIO UN ESTUDIO
PROSPECTIVO PARA EVALUAR EN FORMA ADECUADA LOS FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS A MAL PRONOSTICO.

2.0. - INTRODUCCION.

Los enfermos neutropénicos con neoplasia hematológica poseen una incrementada susceptibilidad a las infecciones sistémicas que pueden empeorar su calidad de vida y ocasionar inclusive la muerte. Protocolos de manejo han sido establecidos, pero siempre por grupos extranjeros con un nivel de atención muy superior al nuestro (1,2,3). Por otro lado, existe una enorme variabilidad de gérmenes y susceptibilidad a antimicrobianos entre los diversos centros hospitalarios de nuestro país, por lo que hace poco factible extrapolar sus resultados a nuestra población. Es pues, necesario, conocer los factores de riesgo asociados, gérmenes más frecuentes aislados y su susceptibilidad a los antimicrobianos empleados e identificar factores pronósticos con la finalidad de establecer un protocolo de manejo que sea aplicable a nuestra población hospitalaria.

El paciente con neutropenia y fiebre representa en la actualidad un reto diagnóstico y terapéutico a pesar de los múltiples avances que en la ciencia médica ha habido al respecto (1).

Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa en el organismo humano y su acción es mediada tanto por liberación de enzimas, de las cuáles se han identificado más de 21, como por mecanismos inmunológicos a través de la activación de células T y B. También se ha demostrado daño tisular mediante la liberación de radicales oxígeno, por acción de los neutrófilos; sin embargo, esto

último, sin significancia alguna en los enfermos con neutropenia (4). La disminución en la cuenta de neutrófilos en la sangre periférica es uno de los factores más importantes que intervienen en la susceptibilidad a las infecciones, sobre todo cuando su cuenta se reduce hasta ser menor de 500 por milímetro cúbico.

La asociación de esta entidad con la presencia de fiebre, se ha correlacionado con la posibilidad de tener un origen infeccioso hasta en un 60%. Por otra parte, se estima que tales eventos febriles se asocian a bacteremias en un 20% de los casos (1,2).

Otros factores del huésped que poseen una relación estrecha con el pronóstico y la morbilidad y mortalidad de los enfermos son: duración de la neutropenia, presencia de catéteres y/o sondas, enfermedades subyacentes, estado nutricional, lesiones mucocutáneas, tipo y dosis de quimioterapia empleada, entre otros. No obstante, algunas variaciones intrahospitalarias en la gama de infecciones, la susceptibilidad antimicrobiana y la causa subyacente de la neutropenia, influyen en forma determinante en el abordaje diagnóstico y terapéutico de cada paciente. Además de la enorme variabilidad que hay al respecto, se considera que los gérmenes más comúnmente infectantes en estos pacientes son los bacilos gram negativos y los cocos gram positivos. A los hongos se les sitúa en tercer término, sobre todo en aquellos pacientes que han sido tratados con antibióticos de amplio espectro. Al respecto, recientemente la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, ha publicado algunas recomendaciones para el manejo de los pacientes con neutropenia y fiebre, mismas que deberán ser

individualizadas y, que dependerá del exámen clínico diario y minucioso, del apoyo de estudios de gabinete y de un equipo de trabajo interdisciplinario, en donde el infectólogo juega un papel fundamental en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas (1).

Ante la necesidad de elaborar un protocolo de abordaje diagnóstico y terapéutico en los enfermos neutropénicos con fiebre, es fundamental conocer los factores de riesgo asociados, la frecuencia y tipo de gérmenes aislados y su susceptibilidad antimicrobiana in vitro, tipo de antibióticos empleados, así como la respuesta clínica y bacteriológica, para proporcionarles una mejor atención a nuestros enfermos.

3.0. - OBJETIVOS.

1.-Identificar factores de riesgo asociados con el pronóstico de estos enfermos.

2.-Conocer los gérmenes asociados a los eventos de neutropenia y fiebre y su susceptibilidad a los antimicrobianos empleados.

3.-Evaluar la respuesta a los esquemas de antibióticos empleados.

4.0. - HIPOTESIS

El empleo de antimicrobianos en los pacientes con neutropenia y fiebre no guarda relación con la susceptibilidad del germen aislado. Además, existen factores de riesgo asociados para morbilidad y mortalidad distintos a los universalmente aceptados.

5.0. - METODOLOGIA

5.1.- DISEÑO. La investigación se llevó a cabo en forma observacional, retrospectiva, transversal y comparativa, lo que constituye un estudio de casos y controles. Se utilizó prueba de ji cuadrada y la U de mann-withney.

5.2.-DEFINICION DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA.

Neutropenia: presencia de menos de 1 000 neutrófilos totales en una muestra de sangre periférica determinados por un analizador de datos hematológicos TECHNICON H301 SYSTEM en dos ocasiones consecutivas.

Fiebre: presencia de una temperatura axilar de 38.3 grados centígrados ó más, determinada por un termómetro de mercurio y medida en dos ocasiones como mínimo en un tiempo de 24 horas.

Neoplasia hematológica: Todas aquellas entidades con demostración histopatológica y estadificación clínica, bioquímica y radiológica y son las siguientes: mieloma múltiple, leucemia aguda (mieloblástica y linfoblástica) crisis blástica de leucemia granulocítica crónica, linfoma y enfermedad de Hodgkin.

5.3.- DEFINICION DE LA POBLACION OBJETIVO.

Todos aquellos pacientes con neutropenia, fiebre y neoplasia hematológica que acudan al Hospital de Concentración Nacional de Alta Especialidad.

5.4.-CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION.

Criterios de inclusión: Todos los expedientes de los pacientes de 14 años de edad ó más, de ambos sexos, que hayan recibido ó no quimioterapia sistémica, con neoplasia hematológica,

neutropenia y fiebre.

Criterios de exclusión: Se rechazaron los expedientes de los pacientes que recibieron antimicrobianos por cualquier vía durante las 72 horas previas a su ingreso al servicio.

Criterios de eliminación: Se eliminaron del protocolo todos aquellos expedientes con datos incompletos.

5.5.-DEFINICION DE CASO Y CONTROL.

Caso: Todo enfermo fallecido como consecuencia de complicación infecciosa.

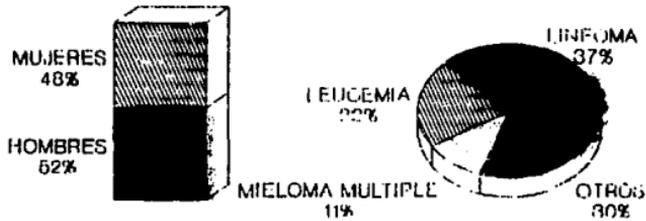
Control: Todo enfermo que haya sobrevivido al evento de neutropenia y fiebre.

6.0. - RESULTADOS.

131 expedientes fueron revisados y finalmente 27 se incluyeron en el análisis final. 14 correspondieron al sexo masculino (52%) y al femenino 13 (48%). La edad promedio fue de 44.7 años con un rango de 18 y 67. El diagnóstico de Linfoma predominó (37%), seguido por el de Leucemia aguda (22%), Mieloma múltiple (11%) y otros (30%); en este grupo se incluyeron crisis blástica de LGC, Enfermedad de Hodgkin y Síndromes mielodisplásicos (Fig. 1).

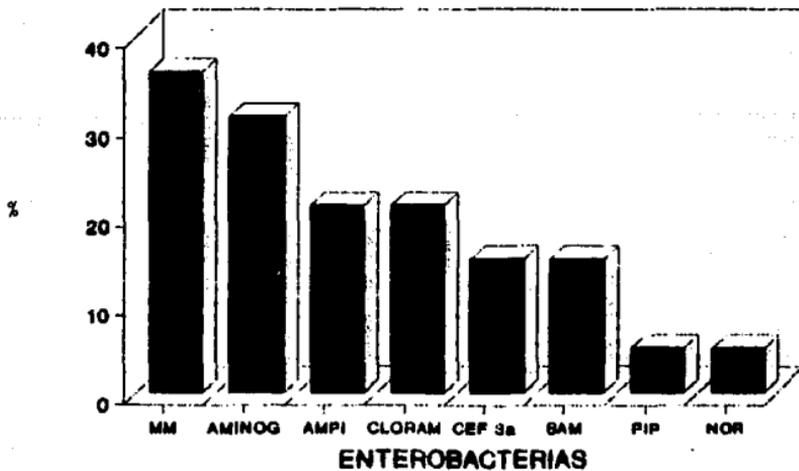
La sensibilidad *in vitro* para las enterobacterias aisladas demostró que el 36% era resistente a TMP-SMX, el 31% a aminoglucósidos, el 21% a ampicilina y también se apreció resistencia a cefalosporinas de tercera generación, ampicilina sulbactam y piperacilina (Fig. 2). En el grupo de pseudomonas el 100% fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, a

FIGURA 1



EDAD PROMEDIO: 44.7 AÑOS

**FIGURA 2
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA**



aminoglucósidos e imipenem, y el 50% a quinolonas de nueva generación (Fig. 3). Los estafilococos mostraron resistencia a cefalosporinas de tercera generación, dicloxacilina y aminoglucósidos (Fig. 4). En los estreptococos el 66% fueron resistentes a aminoglucósidos y el 33% a dicloxacilina y pefloxacina (Fig. 5). En un análisis en el cual se correlacionó la sensibilidad antimicrobiana de los gérmenes aislados a los antibióticos recibidos se observó, que en general, los microorganismos aislados eran sensibles *in vitro*, a excepción del *S. coagulasa* negativo, *Citrobacter freundii* y la *Klebsiella* que mostraron sólo un 66%, 40% y 66% de sensibilidad respectivamente (Fig. 6). De todos los pacientes que tuvieron cultivos positivos para candida sólo el 15% recibieron tratamiento específico y el 85% no recibieron ningún tipo de antimicótico por ninguna vía (Fig. 7).

De los 27 pacientes estudiados seis (23%) fallecieron en franco choque séptico refractario y sin complicaciones de sangrado, toxicidad por quimioterapia ó infiltración neoplásica a órganos blanco. 17 (77%) sobrevivieron al evento de neutropenia y fiebre y fueron finalmente egresados para control por la Consulta Externa (Fig. 8). Del 23% de los pacientes que fallecieron 29.4% tuvieron cultivos positivos y sólo el 10% negativos.

Se efectuó finalmente, un análisis de 23 variables en los dos grupos de pacientes mencionados anteriormente y sólo se encontró tendencia significativa en el sexo femenino, duración de la enfermedad y la presencia de hemocultivos positivos ($p < 0.06$).

En la evaluación de la presencia de infección clínica al

FIGURA 3
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

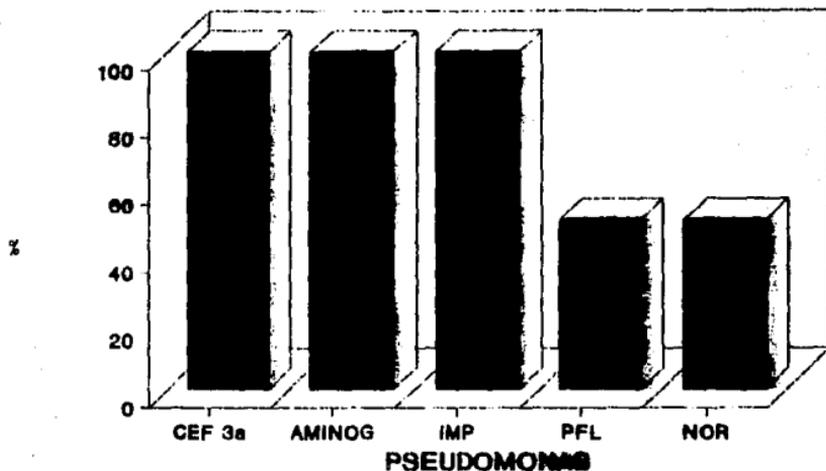
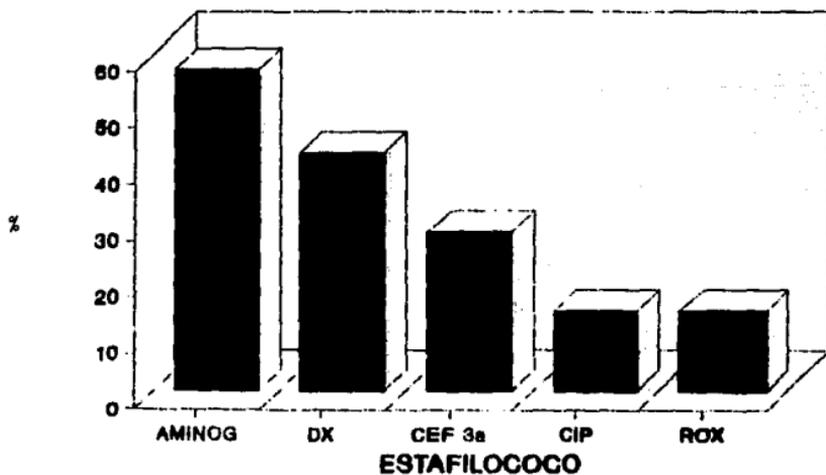


FIGURA 4
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA



**FIGURA 5
RESISTENCIA ANTIMICROBIANA**

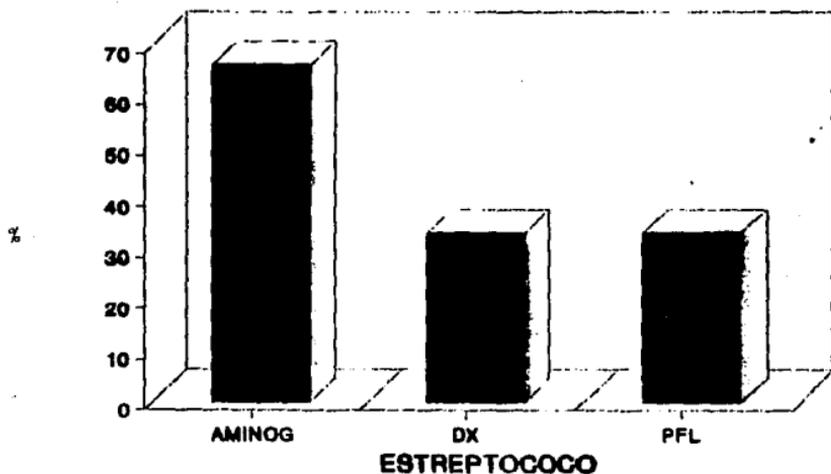


FIGURA 6

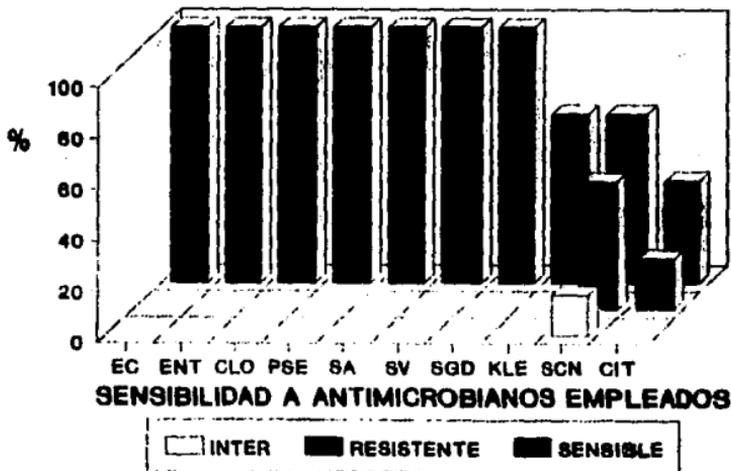


FIGURA 7

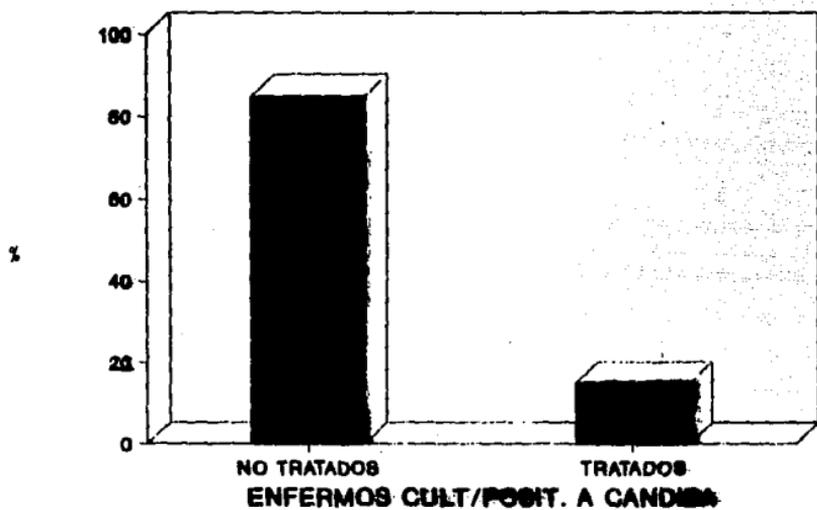
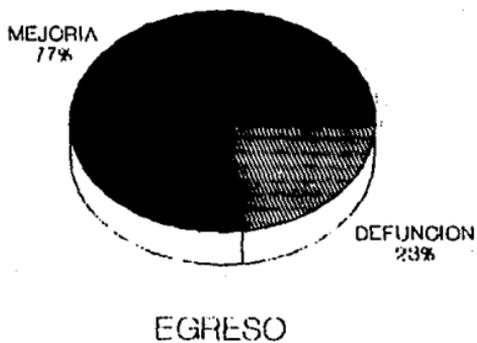


FIGURA 8



ingreso del paciente se observó lo siguiente: en el 29% se estableció un diagnóstico de infección respiratoria alta, el 25% presentó un evento diarreico a su ingreso, 18% infección de vías urinarias, 11% de vías respiratorias bajas, el 14% otras y el 22% no presentó evidencia de infección a su ingreso. Además, el 22% presentó más de dos focos infecciosos (Fig. 9).

La duración de la enfermedad, tratamiento, neutropenia y la fiebre se muestran en la Fig. 10, y fueron de 15.4 meses, 7.5 meses, 10.7 días y 3.7 días respectivamente. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron los gram negativos (63%) seguidos por los gram positivos (22%) y hongos (15%) (Fig. 11). Entre los tipos de cultivos los más frecuentes fueron los hemocultivos (28%), los coprocultivos (15%) y los exudados (15%) (Fig. 12). Los dos gérmenes más frecuentemente aislados fueron la E. coli y la candida (Fig. 13). Los antimicrobianos más comunmente empleados fueron la amikacina (92%), la ceftazidima (85%), la ciproxima (22%) y la vancomicina (18%) (Fig. 14). El esquema antimicrobiano más empleado fue el de ceftazidima-amikacina (Fig. 15). En los pacientes que fallecieron la positividad de los cultivos fue de 75% (Fig. 16).

FIGURA 9

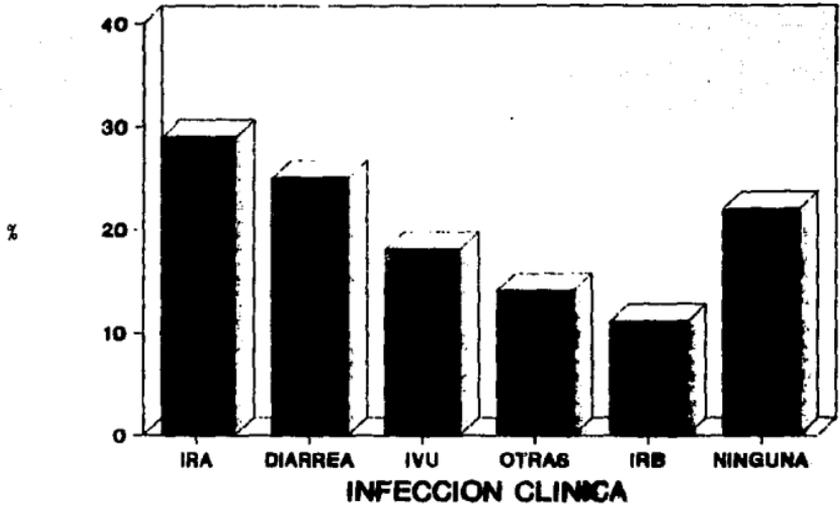


FIGURA 10
INTERVALOS DE DURACION

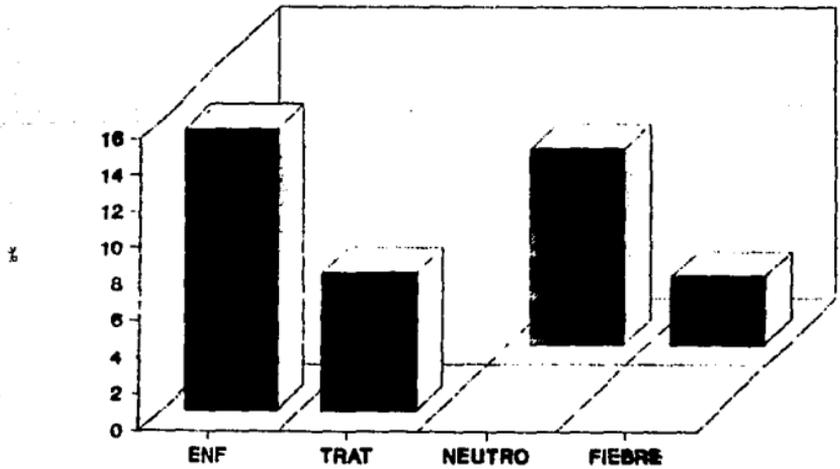


FIGURA 11 RESULTADOS

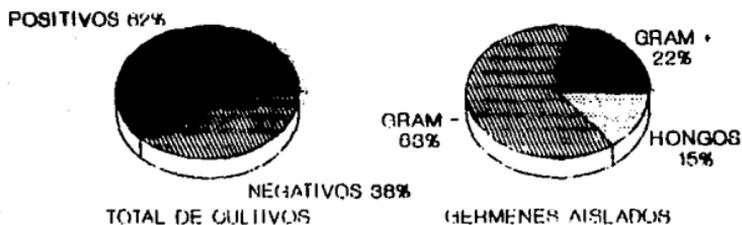


FIGURA 12

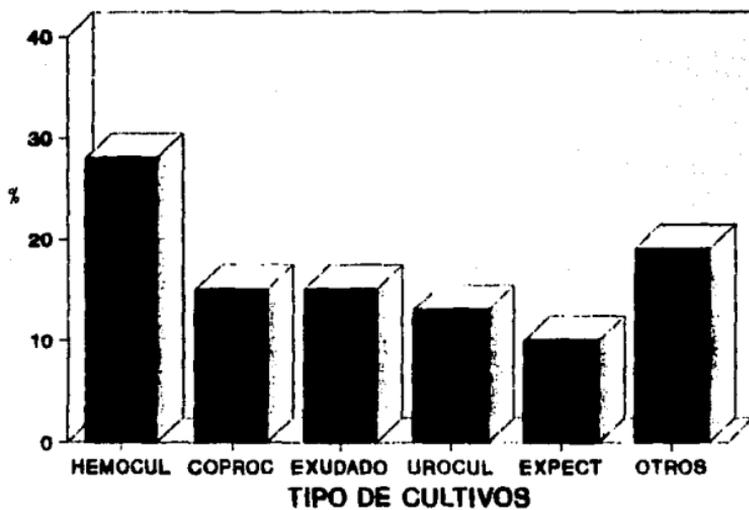


FIGURA 13

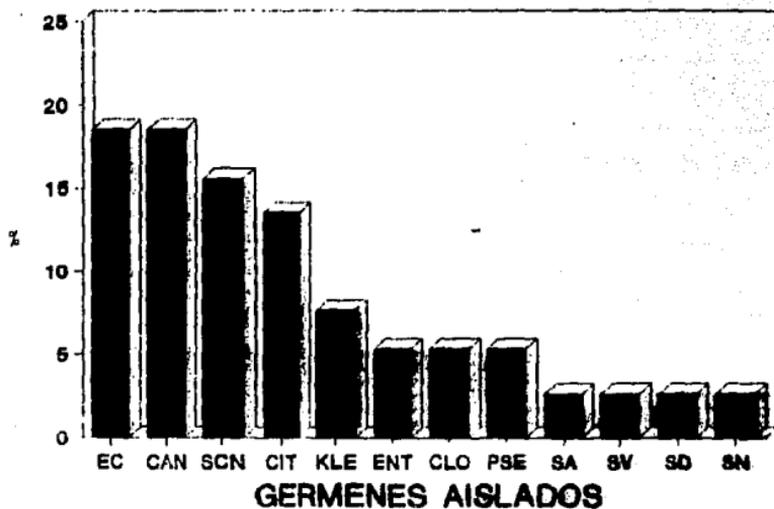


FIGURA 14

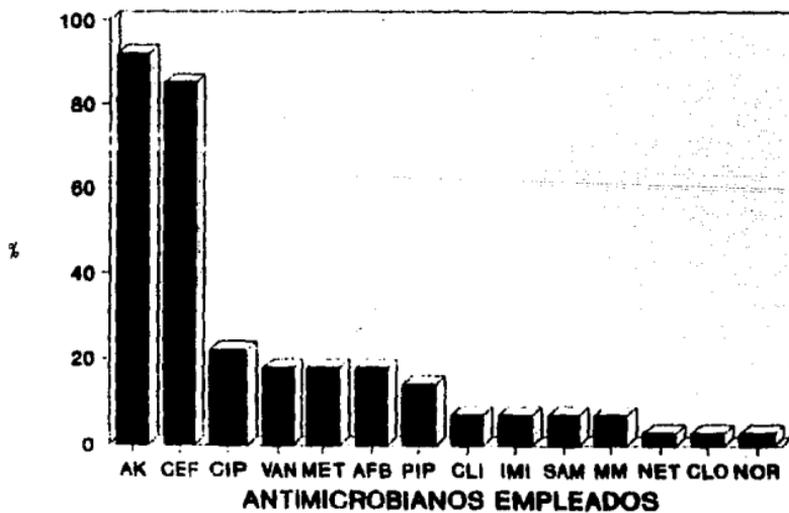


FIGURA 15

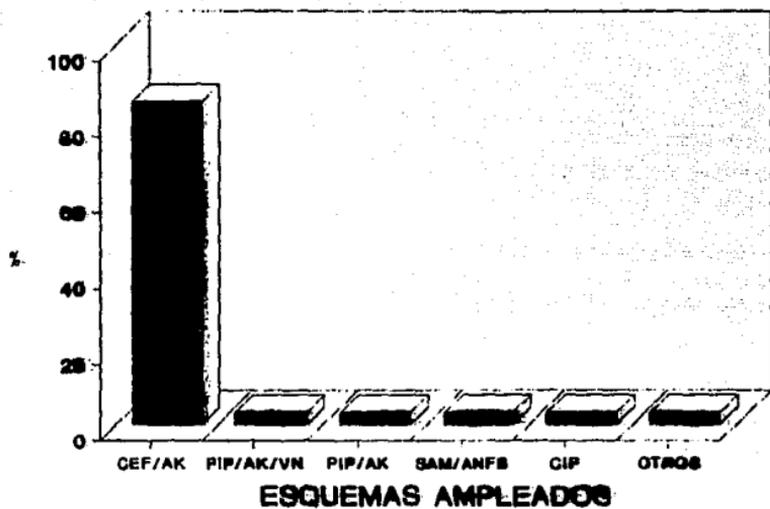
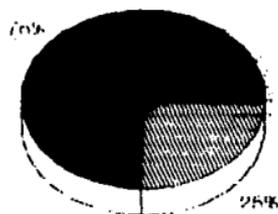


FIGURA 16



CULTIVOS/DEFUNCIONES

7.0. - DISCUSION.

Las neoplasias hematológicas y su tratamiento son asociadas con complicaciones potencialmente serias y que ponen en peligro la vida del paciente. En muchas ocasiones estas complicaciones son infecciones causadas por una amplia variedad de organismos patógenos. La neutropenia es probablemente el factor predisponente más importante (5). Cuando la fiebre se desarrolla en estos pacientes requieren la instalación de una terapia antibiótica empírica temprana y su retraso puede resultar en la muerte del enfermo (5). La selección del régimen de antimicrobianos debería de tomar en consideración a los organismos que prevalecen el hospital y los patrones usuales de susceptibilidad a los antibióticos *in vitro*. Por otro lado, el espectro de organismos que comunmente causan infección en los pacientes neutropénicos está constantemente cambiando como resultado de modificaciones de la terapéutica empleada en las malignidades hematológicas (5). Es algunas veces difícil establecer un diagnóstico definitivo en estos pacientes debido a sus malas condiciones generales y a transtornos de la coagulación asociados que dificultan la realización de procedimientos diagnósticos invasivos (endoscopia, biopsia). La elección de la terapia empírica depende del tipo de infección y germen prevalente en la institución; es fundamental, por lo tanto, conocer los gérmenes más comunmente aislados en nuestros enfermos, su susceptibilidad antimicrobiana y establecer factores de riesgo asociados a mal pronóstico.

Los microorganismos gram negativos fueron los más

comúnmente aislados (63%) y la E. coli contribuyó al 18.5% de las mismas. Los gram positivos ocuparon el segundo lugar en frecuencia (22%) sin predominio del estafilococo aureus, datos que concuerdan con la de muchos centros (6-7). Las enterobacterias ocuparon el primer lugar, en frecuencia y llama la atención que la candida fue el germen más frecuente junto con la E. coli (18.5%). Se ha observado un incremento en la prevalencia de hongos, específicamente candida sp, en los enfermos con neoplasia hematológica que fallecen por proceso infeccioso y neutropenia (8). Se aprecia una positividad aceptable en los hemocultivos tomados (28%) aunque no óptima y habrá que relacionarlo en forma prospectiva a otros factores clínicos y bacteriológicos para evaluar la significancia de este hallazgo. Un estudio mostró que la utilidad clínica y pronóstica de estos eventos fue significativa hasta en un 63% de 37 156 cultivos tomados en un intervalo de 3 años (9). Otra causa posible de la baja frecuencia de cultivos positivos es la aplicación de una mala técnica en la toma, transporte, siembra y resiembra de los mismos, además se considera que cuando menos deberán tomarse 3 muestras, en 3 sitios distintos con un intervalo de tiempo de 30 minutos entre cada toma de muestra y evitar hasta donde sea posible la obtención por catéteres intravenosos, todo esto para que la sensibilidad del procedimiento sea del 60% (10). En el 62% de los enfermos los cultivos fueron positivos, un porcentaje muy por arriba de lo observado en el Instituto Nacional de Cáncer (NCI, Bethesda), donde solamente 21.5% de las infecciones fueron documentadas bacteriológicamente, sin embargo, los gram positivos contribuyeron al 63% de las infecciones

documentadas en este centro (7).

El tracto respiratorio fue el sitio de infección más frecuentemente observado (40%), seguido por el tubo digestivo, y la infección de vías urinarias, sin embargo hasta en un 22% no se apreció evidencia de infección clínica. Esto es similar a lo reportado en otros estudios (11).

Los antimicrobianos más empleados fueron la amikacina (92%) y la ceftazidima (85%), sin embargo, el empleo de nuevos agentes de amplio espectro estuvo presente (ciproxina, piperacilina, imipenem y ampicilina subactam). El esquema antimicrobiano más comúnmente empleado fue el de ceftazidima-amikacina (85%). En el análisis de la sensibilidad *in vitro* de los gérmenes aislados y su correlación con los antibióticos utilizados se apreció resistencia en klebsiella, citrobacter f y s. coagulasa negativa. Y, al evaluarlas por grupo las enterobacterias mostraron resistencia en el 36% a TMP-SMX, en el 31% a aminoglucósidos y el 21% a ampicilina, las pseudomonas mostraron 100% de resistencia *in vitro* a cefalosporinas de 3a generación y a aminoglucósidos y el 50% a imipenem y quinolonas, en el grupo de estafilococos y estreptococos se observó hasta un 66% de resistencia a aminoglucósidos y dicloxacilina. Todos estos gérmenes se encuentran comúnmente involucrados en las complicaciones infecciosas en estos enfermos y cuya resistencia sugiere: ó mala elección en el régimen antimicrobiano empírico ó sobreutilización de los mismos, principalmente de los de nueva generación y de amplio espectro, esto a su vez originado por la falta de un protocolo de diagnóstico y tratamiento en este grupo de pacientes (12).

El análisis de 32 variables que incluye edad, sexo, diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad y el tratamiento, duración de la neutropenia y la fiebre, presencia y tipo de cultivos positivos, germen aislado y sensibilidad antimicrobiana, evidencia de infección clínica al ingreso y tipo de egreso demostró una tendencia significativa del sexo femenino, duración de la enfermedad y presencia de hemocultivos positivos ($p < 0.06$). Sin embargo, la presencia de error tipo II en este grupo estudiado, fundamentalmente a expensas del grupo de casos (6 pacientes muertos) hace poco significativo este hallazgo. Por otro lado es de llamar la atención que a pesar de que el 85% de los pacientes con cultivos positivos a candida no recibieron tratamiento antimicótico alguno, no resultó significativo en el análisis estadístico probablemente por el tamaño de la muestra estudiada.

La frecuencia tan elevada de cultivos positivos a candida encontrada en esta serie merece especial atención ya que un porcentaje muy importante no recibieron tratamiento específico.

En pacientes con cáncer en general y neoplasias hematológicas en particular la causa más frecuente de muerte es el proceso infeccioso. A medida de que el tratamiento neoplásico ha mejorado, se ha incrementado la supervivencia global de los pacientes con estas patologías, pero también han aumentado los efectos de inmunosupresión, lo que ha producido a su vez una mayor severidad y frecuencia de las complicaciones infecciosas (13-14). Por otra parte los esquemas de tratamiento antibacteriano se han modificado, con base en la aparición de nuevos antibióticos de espectro más amplio ó más específico contra los diferentes gérmenes que han

emergido ó bien contra aquellos que han sufrido transformación en cuanto a la susceptibilidad al tratamiento antimicrobiano (15).

El mejoramiento sustancial en el manejo de infecciones bacterianas está asociado a un incremento en la frecuencia de infecciones micóticas y éstas aparecen como un importante problema en pacientes inmunocomprometidos. Este hecho se hizo evidente a partir de la década de 1960, predominantemente en pacientes con leucemia aguda y sobre todo en aquellos con estado terminal de la enfermedad (16).

En la década de 1970, en exámenes postmortem de pacientes que padecieron cancer no hematológico, se encontró que la principal causa de muerte fue de etiología infecciosa, apeoximadamente un 47% y que entre las de este origen predominaron las producidas por gérmenes gram negativos, presentes en el 68% de los casos; las debidas a bacterias gram positivas el 10% y únicamente el 3.4% fueron debidas a naturaleza micótica (17).

Años más tarde, en una revisión de casos de autopsia en sujetos que habian padecido leucemia aguda, también se encontró predominio de bacterias gram negativas como causa de muerte, no obstante, en esta serie las infecciones de causa micótica alcanzaron hasta el 20%. Entre estas últimas las causadas por candida fueron las más frecuentes seguidas por las del género aspergillus; de ambas, el 13% fueron de distribución sistémica y únicamente en el 25% del total de los casos se obtuvieron resultados positivos en los hemocultivos realizados antes de la muerte (14-17). En otras series se encontró que la infección micótica es responsable del 21% de las muertes de pacientes con

leucemia aguda, del 13% de enfermos con linfoma y solamente del 6% de aquellos que sufren tumores sólidos (18). En series más recientes la frecuencia de infecciones por hongos aparecen con un rango del 27 al 40% en pacientes con neoplasias hematológicas; y entre éstos, la mayor frecuencia se encuentra en enfermos con leucemia aguda (19,20). Los tipos de hongos más comúnmente encontrados han sido de los géneros candida y aspergillus; aunque otros, como ficomicetos y cryptococcus, también han sido identificados (20-21). En este grupo estudiado la candida fue aislada hasta en el 18.5% de los pacientes y uno presentó infección pulmonar por aspergillus que recibió tratamiento con Anfotericina B.

Entre los factores predisponentes para el desarrollo de infecciones por hongos se encuentra la neutropenia, la cual es inducida básicamente por efecto de la quimioterapia. De acuerdo con varios autores, la predisposición a las infecciones micóticas es particularmente seria cuando la cuenta de neutrófilos es inferior a 500 por milímetro cúbico en sangre periférica, sobretodo cuando se prolonga por varios días (20-23). Otro factor es el uso de antibacterianos en forma profiláctica ó para el tratamiento de fiebre de origen desconocido en pacientes con neutropenia, en quienes al abatir la flora bacteriana normal se permite la emergencia y proliferación de hongos oportunistas. Asimismo, el uso de corticosteroides como terapia antineoplásica específica ó como terapia de apoyo facilita el establecimiento de infecciones micóticas, ya que se disminuye la producción de anticuerpos, se suprime la respuesta inflamatoria aguda y crónica, se reduce la

NO PUEDE SALIR DE LA BIBLIOTECA

reacción de hipersensibilidad tardía y se altera la función de los neutrófilos, lo que se traduce en la disminución de la depuración de material extraño (22-26). Todos los anteriores factores de riesgo mencionados se encontraron presentes en los pacientes estudiados con excepción de algunos enfermos que no recibieron terapia con esteroides sistémicos.

El principal sitio de infección por candida es el tracto digestivo, con una prevalencia de 27% en autopsias de sujetos que sufrieron de linfoma, de 15% en los de leucemia aguda y de 11% en los de Enfermedad de Hodgkin (27). En otros estudios se ha encontrado que al menos el 50% de las infecciones en cavidad oral son causadas por candida en pacientes bajo tratamiento por leucemia aguda y en el 70% de los que reciben quimioterapia para tumores sólidos (28). Aunque la candidiasis puede presentarse invadiendo prácticamente cualquier segmento del tracto digestivo, el sitio más frecuentemente afectado, además de la cavidad oral, es el esófago; incluso en pacientes sin cáncer, entre los cuales sólo algunos presentan manifestaciones clínicas, hecho que sugiere que la candidiasis esofágica tiene una prevalencia mayor de lo que comúnmente se aprecia (28). Diferentes entidades clínicas pueden confundirse con candidiasis esofágica, como son la esofagitis viral causada por herpes simple ó citomegalovirus, que puede ocurrir en forma concomitante y ocasionar síntomas idénticos a los observados en pacientes con candidiasis esofágica. A menudo es necesario el cepillado endoscópico y biopsia para diferenciar estas dos entidades (19-23-29-30).

La candidiasis sistémica constituye un gran problema en

los pacientes con cáncer. Se ha encontrado una frecuencia del 20% de candidiasis sistémica en pacientes con cáncer no hematológico(22). También se ha comunicado que un 27% de las infecciones en pacientes con leucemias agudas son producidas por hongos; y que de éstas, el 80% corresponden a candidiasis, ya sea como gérmen único ó en combinación con otros hongos (19).

Los principales sitios de origen de la infección sistémica por candida son el tracto gastrointestinal y los catéteres vasculares y dependiendo del origen es la predominancia de los órganos afectados. En esta serie el tracto gastrointestinal fue el origen del mayor número de cultivos de candida y no fue posible evaluar la repercusión sistémica de este hallazgo así como del involucramiento de órganos abdominales. Sólo se documentó infección pulmonar por aspergillus que respondió al tratamiento con Anfotericina B. Los pulmones son los órganos más a menudo involucrados en la candidiasis diseminada, en el 95% de los pacientes con fungemia y 50% en enfermos sin fungemia. Además de los pulmones la afección de hígado y bazo es frecuente, pero rara vez se sospecha antes de la muerte (31). En las últimas décadas, los abscesos por candida en el hígado ó en el bazo han sido diagnosticados con mayor frecuencia gracias al ultrasonido y a la tomografía computada; con esta última se estableció el diagnóstico en 43 pacientes estudiados y con ultrasonido en 24 de 35 pacientes (32).

Al igual que la candidiasis, la aspergilosis es una infección micótica que se adquiere habitualmente en forma intrahospitalaria, sin embargo, difiere su presentación

considerablemente. Las especies de aspergillus son primordialmente patógenos respiratorios, por lo que la mayoría de las infecciones se localizan en senos paranasales y pulmones como punto de partida de la enfermedad, en cerca del 30% de los casos la infección se disemina al resto del organismo (14-16-22).

La mayoría de los pacientes con micosis diseminadas no revelan ningún signo ó síntoma característico que sugiera el diagnóstico; sin embargo, numerosos investigadores mencionan que existe una presentación uniforme que consiste en fiebre persistente, refractaria a la terapia con antibióticos de amplio espectro, aunada a la neutropenia severa y prolongada. Por otra parte, es bien reconocida la dificultad para obtener la confirmación microbiológica; las biopsias de tejidos profundos, usando procedimientos invasivos, aunque a menudo necesarias son difíciles de obtener (19-33-34).

Otros métodos de diagnóstico temprano de infección micótica aún no están disponibles y es particularmente difícil distinguir la colonización por hongos de la infección invasiva sin una biopsia. Varios grupos están investigando pruebas serológicas que detectan anticuerpos anticandida circulantes, pero no son seguras por la falta de especificidad y porque muchos pacientes susceptibles a la infección micótica presentan incapacidad para producir anticuerpos (35-37). Diversas técnicas para la detección de antígenos de candida ó sus componentes (incluyendo los citoplásmicos y los de pared celular) han sido evaluadas, pero sus resultados son tan variables que no permiten que sean recomendadas en forma rutinaria (34-37-41). Por otro lado, la detección de

aspergilosis invasiva usando formas serológicas es más segura, pero, hasta ahora, el uso de estas pruebas no se ha generalizado (39-41).

En la actualidad, se considera que sólo en el 50% de los casos se establece el diagnóstico de infección por hongos antes de la muerte. Pero el problema es mayor si consideramos que hasta el 50% de los pacientes que cursan con infecciones por hongos presentan en forma asociada infecciones bacterianas (20). Estas dificultades diagnósticas han llevado al concepto de que los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia, en quienes no se haya establecido la etiología de algún proceso infeccioso, deberían ser tratados en forma empírica con antibióticos de amplio espectro, habitualmente asociado a un aminoglucósido y una cefalosporina de tercera generación; y si la fiebre de causa no determinada persiste por un periodo de cinco a siete días después de una adecuada combinación de antibacterianos, de acuerdo con los cultivos y antibiograma, se ha enfatizado la necesidad de administrar tratamiento a base de Anfotericina B (39-40-41). Debido a la potencial toxicidad de ésta, se están desarrollando opciones terapéuticas entre las que se encuentran el fluconazol, el miconazol ó el ketoconazol, los cuales reducen la frecuencia de infección local por candida; pero la infección sistémica, en los ensayos clinicos controlados, ocurre con una frecuencia similar a la del grupo control (41). En distintas series se ha encontrado una respuesta aceptable en el caso de aspergilosis invasiva con el uso de itraconazol; pero, en general esta alternativa no es muy alentadora (33-39).

Se ha sugerido que el mejor intento para reducir la probabilidad de candidiasis diseminada en los pacientes inmunocomprometidos es la prevención. Esta se puede lograr reduciendo la colonización gastrointestinal y el sobrecalentamiento de candida a través del uso de técnicas de aislamiento, esterilización de la comida, antibióticos orales no absorbibles y antimicóticos. Por último, se ha observado que en los pacientes a los que se les administra nistatina en forma profiláctica tienen una menor frecuencia de desarrollo de candidiasis (23-33).

B. 0. - CONCLUSIONES.

1.- La prevalencia de gérmenes es muy similar a la reportada en la literatura mundial, y se observó un incremento en el aislamiento de candida.

2.- Existe resistencia antimicrobiana significativa a antibióticos de nueva generación de amplio espectro que sugiere sobreutilización de los mismos.

3.- A pesar de la tendencia significativa de las variables sexo, duración de la enfermedad y presencia de hemocultivos positivos, en el pronóstico de los pacientes estudiados, la presencia de error beta hace necesario un estudio prospectivo con mayor número de enfermos.

4.- Los hallazgos observados en el presente estudio justifican la realización de un estudio prospectivo, mediante un protocolo establecido de diagnóstico y tratamiento.

9.0. - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Hungles, TW. Bodey GP. Feld R. Guidelines for the use antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Inf Dis.* 1990; 161: 381-86.
- 2.- Roger CB. A critical evaluation of new agents for the treatment of sepsis. *JAMA.* 1991; 266: 1686-91.
- 3.- Greenman, RL. Schein RM. A controlled clinical trial of ES murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA,* 1991; 266: 1897-1102.
- 4.- Sawyer, DW. Polymorphonuclear neutrophils: an effective antimicrobial force. *Rev Inf Dis,* 1989; 11 (suppl 7): S1532-44.
- 5.- Bodey GP. Infection in cancer patients: continuing association. *Am J Med* 1986 (Suppl 1 A): 11-26.
- 6.- Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest.* 1988; 6: 167-84.
- 7.- Rubin M Hathorn JW, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Pizzo PA. Gram - positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med.* 1988; 108: 38-5.
- 8.- Victor F Sales, Elva Jiménez H, José E Vázquez M. Infecciones micóticas en pacientes con neoplasias hematológicas. *Rev Hosp Gral.* 1991; 54: 103-110.
- 9.- F. J. Roberts, I.W. Geere and A Coldman. A Three-Year Study of Positive Blood Cultures, with Emphasis on Prognosis. *RID.* 1991; 13: 34-46.

- 10.- Whimbey E, Kiehn TE, Brannon P, Blevins A, Armstrong D. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. *Am J Med.* 1987; 82: 723-30.
- 11.- EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis.* 1978; 137: 14-29.
- 12.- James C. Wade. Antibiotic Therapy for the Febrile Granulocytopenic Cancer Patient: Combination Therapy vs Monotherapy. *Rev Infect Dis.* 1989; 11: 1572-1581.
- 13.- Levine AS, Schimpff CC, Graw RC, et al. Hematologic malignancies and other management of complicating infections. *Semin Hematol.* 1974; 11:141-150.
- 14.- Chang HY, Rodriguez V, Narboni G et al. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine.* 1976;55:259-268.
- 15.- Feigin RD, Shearer WT. Opportunistic infections in children. *J Ped* 1975;87:677-694.
- 16.- Bodey GP. Fungal infections in complicating acute leukemia. *J Chron Dis.* 1966; 19:667-687.
- 17.- Inagaki J, Rodriguez V, Bodey GP. Causes of death in cancer patients. *Cancer.* 1974; 33:568-573.
- 18.- Bodey JP. Candidiasis in cancer patients. *Am J Med.* 1984; 76 (supp Oct 30): 13-19.
- 19.- Degregorio MW, Lee WM, Linker CA, et al. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med.* 1982; 73: 543-48.
- 20.- Bodey GP. Infection in cancer patients. *Am J Med.* 1986; 8; (supp 1A): 11-26.

- 21.- Poplack DG, Blaese MR. The mononuclear phagocytic system immunologic disorders of infants and children. Stiem E. and Fulginitti V. Ed, 1980 W:D: Saunders Company Philadelphia: 189-126.
- 22.- Bodey GP. Fungal infections and fever of unknown origin in neutropenic patients. *Am J Med.* 1986; 80 (supp 5C): 112-119.
- 23.- Brown AE. Neutropenia fever and infection. *Am J Med.* 1984; 76: 421-28.
- 24.- Levy R, Kaplan HS. Impaired lymphocyte function in untreated Hodgkin's disease. *N Eng J Med.* 1974; 290: 181-86.
- 25.- Eras P, Goldstein MJ, Sherlock P. Candida infection of the gastrointestinal tract. *Medicine.* 1972; 51: 367-78.
- 26.- Diezen S. Oral candidiasis. *Am J Med.* 1984; 30:28-33.
- 27.- Thier JS, Bjorkman DJ. Esophageal, gastric and intestinal candidiasis. *Am J Med.* 1984; 30: 39-43.
- 28.- Bier SJ, Keller RJ, Kivisky BA, Liftin AJ. Esophageal moniliasis: A new radiologic presentation. *Am J Gastroenterol.* 1985; 80: 734-37.
- 29.- Andrew WM, Sumitra T Roy H, et al. Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med.* 1984; 30: 20-27.
- 30.- Thaler M, Patakia B, Shauker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: the evolving picture of the syndrome. *Ann Int Med.* 1988; 108: 88-100.
- 31.- Brown EA. Overview of fungal infections in cancer patients. *Seminars in Oncology.* 1990; 17(supp 6): 2-5.
- 32.- Gold J. Opportunistic fungal infections in patients with neoplastic diseases. *Am J Med.* 1984; 76: 458-63.

- 33.- Bailey JW, Sada E, Brass C, et al: Diagnosis of sistemic candidiasis by latex agglutination for serum antigen. *J Clin Microbio.*1985; 121: 749-52.
- 34.- Piens MA, Guyotat D, Archibald E, et al. Evaluation of a Candida antigen detection test (Can- Tec 0033) in the diagnosis of deep candidiasis in neutropenic patients. *Eur J Clin Oncol.* 1988; 24: 1655-59.
- 35.- Weiner MH. Antigenemia detected by radioimmunoassay in systemic aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1980; 92:793-96.
- 36.- Lazarus HM, Richard JG, Stanton LG. Infections emergencies in oncology patients. *Seminars in Oncology.* 1989; 16:543-60.
- 37.- Kahn FW, Jones JM. Latex agglutination tests for detection of candida antigens in sera of patients with invasive candidiasis. *J Inf Dis.* 1986; 153: 579-85.
- 38.- Gold JW, Fisher B, Yu B, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis by passive hemagglutination assay of antibody. *J Inf Dis.* 1980;142:07-94.
- 39.- Pizzo PA, Robiehaud MJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982; 72: 101-110.
- 40.- Gallis HA, Drew RH, Picford WM. Amphotericin B:30 years of clinical experience. *Rev Inf Dis.* 1990; 2: 308-29.
- 41.- Bodey GP, Samonis G, Rolston K. Prophylaxis of candidiasis in cancer patients. *Seminars in Oncology.* 1990; 17(supp 6): 24-28.