

11237

90
24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"



"PREVALENCIA DE COLONIZACION INTESINAL Y FARINGEA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON ENFERMEDAD ONCOLGICA" SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

2000

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
P E D I A T R I A M E D I C A
P R E S E N T A :
DR. JOSE ANTONIO ROCHA RIVERA



TUTOR: DR. RAUL CALTENCO SERRANO.

MEXICO, D. F.

0280583

1999

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por todo el apoyo incondicional que hasta hoy en día me han brindado.

Al Dr. Raúl Caltenco Serrano por su valiosa colaboración para realizar este trabajo.

Al Departamento de Bacteriología Intestinal sobre todo a la Dra. Luz Elena Espinosa de los Monteros P..

A todos aquellos que de una u otra forma participaron en la formación de esta Tesis, en especial a Liliana.

INDICE

Agradecimientos	i
Antecedentes	1
Justificación	8
Material y métodos	9
Resultados.....	11
Tablas.....	13
Discusión.....	20
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24
Anexos.....	28

ANTECEDENTES

La colonización del ser humano sucede inmediatamente después del nacimiento al iniciar la alimentación por seno materno, con flora de la madre, contactos humanos u objetos inanimados hasta adoptar la flora normal.

La flora normal orofaríngea se encuentra formada principalmente por estreptococos y los bacilos Gram positivos constituyen la flora bucal predominante, entre ellos se encuentran los estreptococos del grupo viridans: *S. salivarius*, *S. sanguis*, *S. mitis*, *S. milleri* y *S. mutans*. Los bacilos Gram positivos incluyen *Actinomyces* y *Lactobacillus*; También se encuentran bacterias aerobias Gram negativas como *Moraxella catarrhalis* y también bacilos anaerobios como *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Veillonella*^(1,2)

En la faringe predominan cepas de *Staphylococcus epidermidis* y *Corynebacterium*; son también frecuentes, *S. aureus* y estreptococos del grupo viridans. En niños están presentes *Neisseria*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Corynebacterium* y neumococos.^(1,2) La flora normal del tubo digestivo se puede dividir en: Vía gastrointestinal superior en donde el estómago contiene un pequeño número de bacterias que aparentemente derivan de la garganta⁽³⁾, mientras que la porción superior del intestino delgado contiene microorganismos Gram positivos en especial estreptococos, lactobacilos, bifidobacterias, estafilococos, levaduras y *Veillonella*⁽⁴⁾. En niños en general se ha observado flora mixta con microorganismos Gram positivos y Gram negativos, aunque no ocurre en la totalidad de los pacientes estudiados⁽³⁾.

En niños sanos no encontramos bacteroides y otros anaerobios fecales en la parte alta del tubo digestivo⁽³⁾; El ileon distal contiene bacterias encontradas en el colon aunque en menor número⁽⁵⁾.

Vía gastrointestinal inferior: La colonización del ser humano del tubo digestivo inferior inicia en el período neonatal, los lactobacilos aparecen de dentro los primeros días y alcanzan cifras estables en pocos días ⁽⁶⁾. Los *Clostridium* proliferan a cifras moderadamente elevadas en los primeros días de vida en donde posteriormente disminuyen a valores bajos ⁽⁶⁾.

Los coliformes y los enterococos, aumentan rápidamente en los primeros días de vida con la subsecuente e inmediata aparición de los anaerobios ^(1,2). Los bacteroides aparecen en el primer o segundo año de vida ⁽⁷⁾. Al inicio de la ablactación *E.coli*, *Streptococcus sp.*, *Clostridium sp.*, y probablemente otros muchos géneros aumentan en número. Durante el primer año de vida se agregan todas las bacterias anaerobias del adulto ⁽⁸⁾. En el colon, la flora bacteriana normal residente consiste de 96 al 99% de anaerobios y solo del 1 al 4% de aerobios facultativos ⁽⁹⁾.

Los mecanismos por los cuales los microorganismos colonizan las superficies de los epitelios pueden ser separadas en dos categorías:

- Adherencia en la superficie de la célula epitelial.
- Capacidad de sobrevivir en el medio de la superficie.

La adherencia bacteriana a las células epiteliales específicas, esta mediada por un mecanismo ligando-receptor. Las adhesinas del microorganismo interactúan con los receptores específicos en las células epiteliales; Las adhesinas son antígenos de superficie que frecuentemente existen en forma de proyecciones filamentosas designadas como pili o fimbrias ^(1,10).

La función mas importante de la flora propia, es la protección contra enfermedades

infecciosas que se originan a partir de las mucosas; por medio de la inmunoestimulación y por el bloqueo bacteriano limitando la colonización exógena a través de mecanismos competitivos complejos denominados en conjunto "interferencia bacteriana" o "resistencia a la colonización", en donde los anaerobios juegan un papel importante inhibiendo el crecimiento de los aerobios ^(1, 11).

Existen varias influencias que pueden afectar el balance delicado entre el hospedero y la flora propia, entre las cuales tenemos, la dieta, la restricción de los carbohidratos, entre otros, reduce el número de lactobacilos y *S. mutans* en la boca; la síntesis de glucana extracelular a partir de la glucosa de la dieta es prerequisite para la adherencia del *S. mutans* en la superficie de los dientes ⁽¹²⁾.

La importancia de la dieta como fuente de microorganismos patógenos ha sido puesta en evidencia por el alto porcentaje de contaminación en vegetales frescos por *Pseudomonas aeruginosa*, los jugos de frutas frescas son susceptibles a la contaminación por *C. albicans*, *C. tropicalis* y *Torulopsis glabrata* ⁽¹³⁾.

La enfermedad y el estrés perturban la flora normal; la flora de bacilos Gram negativos en la orofaringe es baja pero al sobrevenir otra enfermedad no infecciosa aumenta en forma importante ⁽¹⁴⁾.

Los virus del tracto respiratorio presentan la capacidad de promover la colonización de patógenos en la orofaringe ⁽¹⁵⁾.

El estrés se ha relacionado con cambios en la flora gastrointestinal siendo el más importante el incremento de bacilos Gram negativos ⁽¹²⁾.

De todas las influencias exógenas, los agentes antimicrobianos son capaces de causar los

cambios mas rápidos y radicales en la flora normal, así como su destrucción por completo. Estos mismos, pueden alterar la adherencia de los microorganismos aún cuando estén presentes en concentraciones subinhibitorias ⁽¹⁾.

Ciertas cepas desarrollan resistencia para los agentes antimicrobianos sufriendo cambios en las proteínas de la membrana y asociandose con una capacidad alterada para colonizar las células epiteliales ⁽¹⁾.

Existen diversos estudios que demuestran una alta frecuencia de enterobacterias de la flora normal fecal resistentes a los agentes antimicrobianos de uso común como: trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina, gentamicina, cloramfenicol, tetraciclinas y en menor proporción a agentes de amplio espectro en personas sanas incluyendo niños ^(16,17).

Se ha demostrado al mismo tiempo la transmisión de dichas cepas entre niños de las guarderías, hacia los miembros de la familia y entre los miembros de la misma ^(17,18,19).

Por tal motivo el mal uso y abuso de los agentes antimicrobianos para enfermedades comunes puede representar un factor importante sobre las bacterias del intestino provocando la aparición de resistencia antimicrobiana ⁽¹⁶⁾.

Los antimicrobianos pueden inducir infecciones graves secundarias a la hiperproliferación de cepas patógenas, los antimicrobianos con el menor efecto sobre la "resistencia a la colonización" son los que no suprimen a los anaerobios ⁽²⁰⁾.

Los microorganismos que colonizan al paciente oncológico forman parte de su propia flora, un factor importante que incrementa el riesgo de infección es la alteración natural de dicha flora ⁽²¹⁾. Posterior a la hospitalización los pacientes oncológicos son colonizados por bacilos Gram negativos, sufriendo cambios en su flora orofaríngea y fecal normal con una

disminución de los microorganismos Gram positivos e incrementándose los microorganismos Gram negativos ^(22,23). Este cambio del patrón de colonización no es completamente entendido, pero en parte esta mediado por el cambio en la naturaleza de los receptores epiteliales ⁽²¹⁾.

Entre los microorganismos que colonizan al paciente oncológico se encuentran: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp.*, *Proteus sp.*, presentes en tracto gastrointestinal y en la orofaringe ^(24,25).

El efecto citotóxico de la quimioterapia altera la integridad de la mucosa intestinal siendo invadida por microorganismos oportunistas con una proliferación bacteriana secundaria y además la flora propia se convierte en patógena ^(25,26).

La administración de agentes antimicrobianos en los pacientes oncológicos son los responsables del mayor cambio en la flora normal humana, presentándose modificaciones en la adherencia bacteriana y alteración en la "resistencia a la colonización" ^(26,27). Los mecanismos de defensa deficientes en el paciente oncológico como trastornos en la inmunidad humoral, celular y en especial la neutropenia lo hacen altamente susceptible a la colonización ^(26,28).

En conjunto la pérdida de la integridad de la mucosa intestinal, el uso de agentes antimicrobianos y el estado de inmunosupresión con llevan a que el microorganismo patógeno se adhiera al epitelio presente y ocurra la traslocación originándose las bacteriemias en el paciente oncológico ⁽²⁹⁾.

La mayoría de las infecciones en este tipo de pacientes, se originan a partir de la flora normal endógena ⁽³⁰⁾. Los agentes causales en su mayoría son bacilos gram negativos, propios de flora normal del tracto gastrointestinal pero estos se convierten en patógenos al alterarse las defensas del paciente ⁽²⁷⁾.

Durante la hospitalización el paciente oncológico a menudo adquiere bacilos Gram negativos potencialmente patógenos, esta situación conduce a la colonización del tracto gastrointestinal y orofarínge formando parte de la flora residente del paciente y son los responsables de cerca de la mitad de las infecciones en los pacientes con cáncer (23,27,30). Los microorganismos más comúnmente adquiridos son: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas sp.*, *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus sp.*, *Klebsiella sp* y *Candida albicans*. Estos organismos son más virulentos y probablemente más resistentes al uso sistémico de agentes antimicrobianos que los microorganismos de la flora normal⁽²⁴⁾. Existen factores de riesgo para infección en los pacientes oncológicos siendo los siguientes:

- 1) Neutropenia profunda y prolongada.
- 2) Intensidad del manejo quimioterapéutico.
- 3) Administración de agentes antimicrobianos de amplio espectro.
- 4) Estancia hospitalaria prolongada⁽³¹⁻³³⁾.

La infección es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes pediátricos y adultos con cáncer. Los programas que pueden prevenir la infección dependen del conocimiento de los tipos y sitios de la infección, del agente etiológico, prevalencia de la colonización intestinal debido a que la infección es precedida de la colonización⁽³⁰⁾.

Se ha observado que algunos pacientes con neutropenia $<500/\text{mm}^3$, como por ejemplo los pacientes que se sometieron a trasplante de médula ósea, han desarrollado bacteriemias a partir de las bacterias que colonizan el intestino, ya que la bacteria que logra recuperarse durante su cuadro de bacteriemia mediante hemocultivo, corresponde a la obtenida durante la toma de coprocultivos previos al trasplante. Con esta base, es necesario saber cuál es la

prevalencia de microorganismos con mayor mortalidad asociada (multirresistentes) en pacientes que cursaran con neutropenia durante algún momento de su enfermedad que permitan llevar a cabo estudios a futuro para tratar de conocer sobre este aspecto y mejorar así la calidad en la atención médica ⁽³⁴⁾.

JUSTIFICACION:

La necesidad de conocer la prevalencia de bacterias multirresistentes en pacientes oncológicos surge a partir de la observación de que los cuadros de infección sistémica por éstos, en pacientes con neutropenia de $<500/\text{mm}^3$, tienen una mortalidad aparente mayor que los que son producidos por microorganismos sensibles. Por lo que se sugiere que un paciente que esta colonizado por este tipo de bacterias tiene un riesgo adicional de presentar enfermedad posterior a la administración de la quimioterapia. Con lo cual se anticipa el interés de diseñar trabajos a futuro que permitan identificar a los pacientes en alto riesgo de desarrollar infección sistémica por dichos microorganismos y así determinar a quienes se podrían conducir para el manejo de antibióticos acordes con su riesgo. Por otra parte, esta identificación permitiría en un futuro, optimizar recursos para la atención.

Como un primer paso, se tendría que conocer cual es la prevalencia de colonización por microorganismos con alto potencial para desarrollar multirresistencia, con base en los aislamientos que se tienen en un muestreo rectal y faríngeo, es por eso que este estudio se dirige solo a mostrar de una manera descriptiva inicialmente el porcentaje de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *E. coli*. Debe señalarse que este estudio constituye el inicio de una línea de investigación que pueda servir para plantear preguntas a futuro que permitan identificar a los pacientes de alto riesgo, por lo que al final del trabajo se presentan las mediciones de la intensidad de asociación entre algunas variables como una primera fase exploratoria de los datos.

No se conoce cuál es la prevalencia de colonización intestinal por microorganismos Gram negativos aerobios en la población de pacientes oncológicos que son atendidos en el Hospital Infantil de México.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un muestreo simultáneo faríngeo y rectal incluyendo a 150 (65 % del total) de los pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de Oncología del Hospital Infantil de México del 17 de Noviembre de 1998 al 17 de enero de 1999. Se incluyó a los pacientes que no cursaran con neutropenia y que independientemente de su diagnóstico oncológico estuvieran en seguimiento a través de la consulta externa. Así mismo para su inclusión en el trabajo se tomó como requisito que no cursaran con algún proceso infeccioso y que no estuvieran recibiendo antibióticos por lo menos tres semanas antes de incluirse en el estudio. Se registraron, edad, sexo, diagnóstico y etapa de enfermedad en la que se encontraran al momento de ser tomada la muestra; se incluyeron datos como el número de veces que recibieron antibióticos si su duración de administración era mayor a tres días y el número de veces que el paciente fue hospitalizado. Los microorganismos determinados para búsqueda fueron seleccionados con base en la observación de que se recuperan con mayor frecuencia en el hospital como un problema nosocomial de importancia por su perfil de multirresistencia, con excepción de *E. coli*, que solo sirve como referencia y control en cuanto a la susceptibilidad de antimicrobianos, ya que se espera que este microorganismo tenga un patrón de resistencia muy diferente al gran grupo de bacterias con alto potencial de multirresistencia como lo son *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae*.

Obtención de los cultivos: Todas las muestras fueron tomadas con el paciente en ayuno de 8 horas previas a la toma de cultivo faríngeo y rectal. Los cultivos fueron tomados mediante hisopado rectal y faríngeo con hisopo de algodón y se enviaron al laboratorio de bacteriología intestinal del Hospital Infantil de México. Fueron sembrados en los medio de cultivo: MacConkey, SS, Gelosa Sangre de carnero al 5 % y agar chocolate.

Las colonias que por morfología sugerían pertenecer a bacilos Gram negativos no fermentadores se les realizó la prueba de oxidasa para posteriormente realizar una identificación bioquímica confirmatoria de que se trataba de *Pseudomonas aeruginosa*; para identificar a *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* y *Enterobacter cloacae*, se seleccionó a las colonias lactosa positivas y lactosa negativas con características de ser mucoides (en el caso de *Klebsiella pneumoniae*) o no mucoides (en el caso de *E. coli* y *E. cloacae*), a quienes se les aplicaron también pruebas bioquímicas que incluyeron a medios como Klieger, Lisina, MIO, Urea y Citrato de Simmons para su identificación final.

Otras enterobacterias y microorganismos diferentes de los señalados al principio como objetivo fundamental del trabajo que se obtuvieron de faringe y de recto se anotan en este trabajo como información adicional, aunque no fueron tomados en cuenta en la exploración de los datos para medir intensidad de asociación entre variables relacionadas.

Los datos están presentados en forma de tablas de frecuencias simples y porcentajes así como gráficas de acuerdo a padecimientos y antibióticos administrados previamente. Se decidió realizar un estudio exploratorio de los datos empleando Ji cuadrada para evaluar si el número de antibióticos y si el tipo de estos (solo para los que tienen actividad importante contra anaerobios como clindamicina y metronidazol se asociaron con la colonización por cualquiera de los microorganismos señalados como objetivo de este trabajo (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *E. cloacae* y *Klebsiella pneumoniae*).

RESULTADOS:

La población estudiada consistió de 150 niños con una mediana de edad de 8 años (rango de 1 a 17 años). Hubo un ligero predominio del sexo masculino con 87 pacientes y del sexo femenino fueron 63 pacientes, 58 y 42 % respectivamente. El grupo etáreo con mayor frecuencia de casos fue el de los 5 años a los 10 años. La enfermedad predominante fue la leucemia linfoblástica aguda en 84 casos (56%), seguida por el linfoma de no Hodgkin con 11 casos (16.5%), en tercer lugar el linfoma de Hodgkin con 7 casos (4.6%) y en cuarto lugar el astrocitoma anaplásico con 5 casos (3.3%). La histiocitosis de células de Langerhans con 5 casos (3.3%), y el 16.3% restante con diagnósticos diversos que ocupan entre 1 y 3 casos, los cuales se muestran en la tabla 1. Se obtuvieron 290 aislamientos de microorganismos en los 150 pacientes estudiados, de los cuales, el más frecuentemente recuperado fue *Escherichia coli* con 127 aislamientos totales (126 aislamientos/paciente, uno solo tuvo recuperación en cultivo faríngeo y en coprocultivo simultáneamente); prevalencia: 0.84. La segunda bacteria en frecuencia fue *klebsiella pneumoniae* con 39 aislamientos totales (39aislamientos/paciente, un solo paciente con cultivo faríngeo pero que no tuvo aislamiento en coprocultivo); prevalencia: 0.26. De *Enterobacter cloacae* se obtuvieron 7 aislamientos (7 aislamientos/paciente todos fueron obtenidos en coprocultivo); prevalencia: 0.046. *Pseudomonas aeruginosa* fue la menos frecuente y se recuperaron 3 aislamientos, todos fueron obtenidos a través de coprocultivo y la prevalencia es de 0.02 tabla 2.

Otros microorganismos recuperados se anotan en las tabla 3 y 4, como parte de la flora de los pacientes y su prevalencia. Los antibióticos empleados previo a el estudio fueron divididos en en los que se administraron en forma ambulatoria (tanto por vía oral como

intramuscular) y aquellos que se administraron durante su hospitalización (tanto por vía parenteral como oral). Los antibióticos más empleados en forma ambulatoria fue: amikacina en 34 pacientes, seguido de trimetropim-sulfametoxazol en 26 pacientes, cefuroxima en 23 pacientes, amoxicilina-ácido clavulánico en 17 pacientes, cefalexina en 14 pacientes, amoxicilina en 13 pacientes, clindamicina en 11 pacientes, cefixima en 6 pacientes, ceftriaxona en 4 pacientes, cefadroxilo en 4 pacientes **tabla 5**. Los antibióticos más empleados durante la hospitalización fue: amikacina en 103 pacientes, cefotaxima en 57 pacientes, cefalotina en 50 pacientes, cefuroxima en 44 pacientes, ceftacidima en 38 pacientes, clindamicina en 31 pacientes, dicloxacilina en 19 pacientes, trimetropim-sulfametoxazol en 19 pacientes, metronidazol en 16 pacientes, ampicilina en 15 pacientes, imipenem en 11 pacientes, vancomicina en 7 pacientes y ceftriaxona en 4 pacientes **tabla 6**. La mediana en el número de hospitalizaciones por año en general, fue de 2 con un rango de 1 a 8 hospitalizaciones. El padecimiento con mayor número de hospitalizaciones fue la Leucemia linfoblástica aguda con 2 hospitalizaciones/paciente/año (rango de 1 a 8 hospitalizaciones). El número de hospitalizaciones con mayor frecuencia por padecimiento ocurrió dentro del grupo de las leucemias agudas con una mediana de 2 hospitalizaciones por paciente-año (rango de 1 a 8). El grupo de linfoma no Hodgkin tuvo una mediana de una hospitalización por paciente-año (rango 1 a 2 hospitalizaciones por paciente). El resto de los padecimientos tuvo una mediana de hospitalización por paciente año de 1 con un rango de 1 a 3 hospitalizaciones **tabla 7**.

Tabla 1. Diagnósticos oncológicos.

PADECIMIENTO	# PACIENTES	PORCENTAJE
Leucemia linfoblástica aguda L1	75	50
Leucemia linfoblástica aguda L2	9	6
Leucemia aguda bifenotípica	2	1.33
Leucemia no linfoblástica aguda M1	3	2
Leucemia no infoblástica aguda M2	1	0.66
Leucemia no linfoblástica aguda M3	1	0.66
Leucemia no linfoblástica aguda M7	1	0.66
Linfoma no Hodgkin	11	7.33
Linfoma de Hodgkin	7	4.66
Histiocitosis de células de Langerhans	5	3.33
Astrocitoma anaplásico	5	3.33
Osteosarcoma	5	3.33
Tumor de senos endodérmicos	3	2
Tumor de Wilms	3	2
Hepatoblastoma	3	2
Retinoblastoma	3	2
Hepatocarcinoma	2	1.33
Sarcoma de Ewing	2	1.33
Rabdomiosarcoma	2	1.33
Neuroblastoma	2	1.33
Meduloblastoma	2	1.33
Tumor ectodérmico primitivo	1	0.66
Ganglioneuroblastoma	1	0.66

Tabla 2. Coprocultivos.

BACTERIA	AISLAMIENTOS	PREVALENCIA
<i>Escherichia coli</i>	126	0.84
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	38	0.25
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	0.046
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0.02

Tabla 3. Coprocultivos.

BACTERIA	AISLAMIENTOS	PREVALENCIA
<i>Klebsiella oxytoca</i>	12	0.08
<i>Klebsiella ozanae</i>	16	0.10
<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>	2	0.13
<i>Klebsiella ornithinolytica</i>	2	0.13
<i>Proteus mirabilis</i>	15	0.1
<i>Proteus vulgaris</i>	3	0.02
<i>Proteus penneri</i>	4	0.026
<i>Shigella spp</i>	7	0.046
<i>Morganella morganii</i>	24	0.16
<i>Citrobacter spp</i>	4	0.026
<i>Citrobacter freundii</i>	12	0.08
<i>Citrobacter werkmanii</i>	1	0.006
<i>Citrobacter farmeri</i>	1	0.006
<i>Citrobacter diversus</i>	2	0.013
<i>Citrobacter sedalki</i>	1	0.006
<i>Enterobacter agglomerans</i>	4	0.026
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3	0.02
<i>Enterobacter spp</i>	1	0.006
<i>Enterobacter gergoviae</i>	3	0.02
<i>Serratia mercenscens</i>	4	0.026
<i>Salmonella spp</i>	1	0.006
<i>Pseudomonas spp</i>	3	0.02

Tabla 4. Exudado faringeos.

BACTERIA	AISLAMIENTO	PREVALENCIA
<i>Haemophilus influenzae</i>	43	0.28
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17	0.11
<i>Haemophilus para influenzae</i>	15	0.1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	0.026
<i>Escherichia coli</i>	1	0.006
<i>Kblesiella pneumoniae</i>	1	0-006

Tabla 5. Antibióticos ambulatorios.

ANTIBIOTICOS	No. PACIENTES
amikacina	34
trimetropim- sulfametoazol	26
cefuroxima	23
amoxicilina-ácido clavulánico	17
cefalexina	14
amoxicilina	13
clindamicina	11
cefixima	6
cefadroxilo	4
ceftriaxona	4
ceftazidima	2
gentamicina	2
metronidazol	1
nitrofurantoina	1

Tabla 6. Antibióticos intrahospitalarios.

NTIBIOTICOS	No. PACIENTES
amikacina	103
cefotaxima	57
cefalotina	50
cefuroxima	44
ceftacixima	38
clindamicina	31
dicloxacilina	19
trimetropim-sulfametoxazol	19
metronidazol	16
ampicilina	15
imipenem	11
vancomicina	7
ceftriaxona	4
cefepime	2
amoxicilina	2
claritromicina	2
eritromicina	2

Tabla 7. No. de Hospitalizaciones por neutropenia y fiebre

DIAGNOSTICO	*0	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*7	*8	+	No pacientes
Leucemia linfoblastica aguda L 1	13	22	20	3	6	2	2	1	1	3	75
Leucemia linfoblastica aguda L2		2	2	3	2						9
Linfoma no Hodgkin	3	3	1							4	11
Linfoma de Hodgkin	4									3	7
Histiocitosis de células de Langerhans		4								1	5
Astrocitoma anaplásico	1	1	1							2	5
Osteosarcoma	3	1	1								5
Tumor de wilms	2	1								1	4
Tumor de senos endodermicos	2		1							1	4
Hepatoblastoma	2									1	3
Retinoblastoma	1	2									3
diversos	9	3	2	2						1	17

*Nota: *No de ocasiones de ingreso por neutropenia y fiebre*

*+ Otro motivo de hospitalización que no fuera neutropenia
y fiebre(diarrea,Neumonia,celulitis,sinusitis)*

DISCUSION

La prevalencia de colonización por *Klebsiella pneumoniae* en pacientes oncológicos es alta en nuestra Institución, y la probabilidad de tener en ese grupo de pacientes, cepas de bacterias multirresistentes, es mayor dado que la prevalencia de colonización por otros microorganismos es mas baja. Se sabe que la letalidad por infección por bacterias multirresistentes es mayor, sin embargo esta situación no ha sido verificada previamente, por lo que un siguiente paso en esta línea de investigación es determinar la prevalencia de multirresistentes dentro de cada grupo de pacientes colonizados y por supuesto la prevalencia global de bacterias multirresistentes en la población de pacientes con padecimientos oncológicos que acuden para su atención.

El tubo digestivo es el origen del 69% de las infecciones en pacientes neutropenicos con fiebre y alrededor del 70 a 80% de microorganismos infectantes son enterobacterias, con cambios locales de acuerdo a la prevalencia de cada institución ^(55,36). Los métodos encaminados a reducir el número de infecciones graves ha tenido dos corrientes importantes, una que ha tratado de reducir la colonización intestinal con antibióticos orales ⁽³⁷⁻³⁹⁾ y otra a través de identificar al paciente de alto riesgo ^(40,41). Cuando se han comparado las evoluciones de pacientes con bacteremias por Gram positivos y Gram negativos, la sobrevida de las infecciones por Gram positivos es mayor ⁽⁴²⁾, y estos datos son similares a los que se reportan a nivel mundial, resaltando el hecho de que la cobertura para Gram negativos debe ser un objetivo principal en el tratamiento empírico del paciente con neutropenia y fiebre, ya que solo 15% de los pacientes quienes mejoraron tuvieron bacteremias por Gram negativos, pero aquellos con deterioro transtratamiento tuvieron mas frecuentemente bacteremia por Gram negativos y la sobrevida de estos pacientes fue la mas baja; solo 11% ^(42,43,44).

La identificación de los portadores de microorganismos multirresistentes es un fenómeno poco estudiado y no se ha abordado en forma de un estudio de cohorte, por lo que para poder realizar un estudio con este diseño era necesario establecer primero cual era la prevalencia de bacterias con este potencial y establecerlo en forma precisa posteriormente mediante pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Por otra parte el estudio que se ha concluido hasta esta parte de la línea de investigación establece datos útiles para cálculos futuros de tamaños de muestra, en el diseño de esta línea de investigación, ya que previamente no se conocía la epidemiología de las infecciones y tampoco la frecuencia de hospitalizaciones de los pacientes ni los factores de riesgo asociados.

Llama la atención que el gran número de pacientes (90.7%), se hospitalizan solo de 1 a 3 veces al año, situación que alarma ya que aunque la población ingresa al hospital en pocas ocasiones son suficientes para favorecer la colonización, dato que será verificado cuando se tenga el perfil de susceptibilidad en todas las cepas aisladas.

Cuando se midió la intensidad de asociación entre colonización y administración de antibióticos con actividad antimicrobiana contra anaerobios el unico fármaco que se asoció con colonización por *Klebsiella pneumoniae* en forma significativa fue clindamicina administrado por vía endovenosa. Los otros microorganismos en estudio no mostraron asociación significativa entre la colonización y la administración.

El unico microorganismo que mostró asociación aparente entre colonización y administración fue *Klebsiella pneumoniae* **tabla 8**

Tabla 8. Asociación entre uso de antibióticos y colonización por bacterias.

<i>ANTIBIOTICO/BACTERIA</i>	<i>VALOR CRITICO</i>	<i>ASOCIACION</i>	<i>*P</i>
Clindamicina VO/ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2.54	no	0.05
Clindamicina VO/ <i>Enterobacter cloacae</i>	0.52	no	0.05
Clindamicina IV/ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4.64	si	<0.05
Clindamicina IV/ <i>Enterobacter cloacae</i>	0.28	no	0.05
Metronidazol IV/ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.00012	no	0.05
Metronidazol IV/ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.49	no	0.05

Nota: * probabilidad.

Valor crítico para un rango de libertad de 1 fue > 3.84.

CONCLUSIONES

El microorganismo colonizador más frecuente en la población oncológica de nuestra Institución es *Klebsiella pneumoniae*.

La frecuencia de aislamiento de microorganismos bacilos Gram negativos en orofaringe es baja en nuestra Institución.

El uso de antibióticos con actividad antimicrobiana contra anaerobios en el presente trabajo no mostró asociación significativa entre la administración del antibiótico y la colonización intestinal, a excepción del uso de clindamicina endovenosa donde se encontró colonización por *Klebsiella pneumoniae*.

La presente investigación nos permite conocer la prevalencia de colonización por bacterias con un potencial de multirresistencia; sin embargo, hace falta pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para formar así grupos de cohorte en pacientes oncológicos con la finalidad de identificar pacientes portadores de microorganismos multirresistentes con grave riesgo de desarrollar infección sistémica, determinando así que pacientes deben iniciar antibioticoterapia de acuerdo a su riesgo.

BIBLIOGRAFIA

1. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 83-91.
2. Roscoe DL, Chow AW. Normal flora and mucosal immunity of the head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 1988; 2: 1-19.
3. Challacombe DN, Richardson JM, Anderson CM. Bacterial microflora of the upper gastrointestinal tract in infants without diarrhea. *Arch Dis Child* 1974; 49: 264-269.
4. Dickman MD, Chappelk AR, Schaedler RW. The microbial ecology of the upper small bowel. *Am J Gastroenterol* 1976; 65: 57-62.
5. Gorbach SL, Nahas L, Lerner PI, et al.. Studies of intestinal microflora. I effect of diet, age, and periodic sampling on numbers of fecal microorganismos in man. *Gastroenterology* 1967; 53: 845-855
6. Haenel H. Humanan normal and abnormal gastrointestinal flora. *Am J Clin North* 1970; 23: 1433-1439.
7. Yoshioka H, Ken-ichi Y, Fujita K. Development and differences in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatr* 1983; 72: 317-321.
8. Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J Med Microbiol* 1982; 15: 189-203.
9. Jawetz, Melnick y Adelberg. Flora microbiana normal del cuerpo. El manual moderno(ed): Microbiologia Medica. México 1992; pag 311-312.
10. Beachey EH. Bacterial adhrence: adhesion-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surfaces. *J Infect Dis* 1981; 243: 225-245.
11. Abrams GD. Microbial effects on mucosal structure and function. *Am J Clin Nort* 1977; 30: 1880-1886.
12. Tanock GM, Savage DC. Influences of dietary and enviromental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract. *Infect Immun* 1974; 591-598.
13. Schimpff SC. Surveillance Cultures. *J Infect Dis* 1981; 144: 81-84.

14. Lefrock JL, Ellis CA, Weinstein L. The relation between aerobic fecal and oropharyngeal microflora in hospitalized patients. *Am J Med Sci* 1979; 277: 275-280.
15. Ramirez-Ronda CH, Fluxench-Lopez Z, Nevarez BS. Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1599-1603.
16. Calva JJ, Osornio JS, Ceron C. Antimicrobial resistance in fecal flora: Longitudinal community-based surveillance of children from urban Mexico. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1699-1702.
17. Levy SB, Marshall B, Schluenderberg S, et al. High frequency of antimicrobial resistance in human fecal flora. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1801-1806.
18. Fornasini M, Reves RR, Murray BE. Trimethoprim resistant *Escherichia coli* in households of children attending day care centers. *J Infect Dis* 1992; 166: 326-330.
19. Rydberg J. Intrafamilial spreading of *Escherichia coli* resistant to trimethoprim. *Scand J Infect Dis* 1986; 18: 457-460.
20. Jasener H, Vollaard EJ, Saene V. Long-term prophylaxis of infection by selective decontamination in leukopenia and in mechanical ventilation. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 295-328.
21. Pizzo PA, Poplack DG. Infections complications in the pediatric cancer patient. JB lippincott company: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia 1993; page 1987-2013.
22. Fainstein V, Rodriguez V, Turck M. Patterns of oropharyngeal and fecal in patients with acute leukemia. *J Infect Dis* 1981; 144: 10-18.
23. Lee JM, Pizzo PA. Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin Nort Am* 1993; 7: 937-957.
24. Schimpff SC. Infection prevention during profound granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1980; 93: 358-361.
25. Hughes WT, Chairman, Armstrog et al.. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.

26. Katz AJ, Mustafa MM. Management of fever in granulocytopenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12: 330-339.
27. Verhoef J. Prevention of infections in the neutropenic patient. *Clin Infect Dis* 1993; 17(suppl 2): 359-367.
28. McCormack RT, Nelson RD, Bloomfield CD, et al. Leukocyte function in children with malignancy. *Cancer* 1975; 35: 1365-1371.
29. Well CL, Maddaus MA, Simmons RL. Proposed mechanisms for the translocation of intestinal bacteria. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 958-979
30. Schimpp SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1972; 77: 707-714.
31. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Eng J Med* 1993; 328: 1323- 1331.
32. Nourse C, Murphy H, Byrne C, et al. Control of nosocomial outbreak of vancomycin resistant *Enterococcus faecium* in a paediatric oncology unit: Risk factors for colonisation. *Eur J Pediatr* 1998; 157(1): 20-27.
33. Shuller I, SA V, Lin L, et al. Investigation and management of clostridium difficile colosation in paediatric oncology unit. *Arch Dis Child* 1995; 72:219-222.
34. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, et al. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogenic marrow transplant. *Ann Intern Med* 1993; 118:173-78.
35. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Infectious complications of cancer patients. *Cancer Invest* 1988; 6: 167-184.
36. Bodey GP. Infection in cancer patients. *AJM* 1986; 81: 11-26
37. Viscoli C et al. The international antimicrobial therapy cooperative group (IATCG) of the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Eur J cancer* 1994; 30 A: 430-437

38. Dekker AW, Rozenberg-Arska M, Verhoes. Infection prophylaxis in acute leukemia: A comparison of ciprofloxacin with trimethoprim-sulfamethoxazole and cilistin. *Ann Intern Med* 1987; 106: 7-12.
39. Gaultieri RJ, Domowitz GR, Vaiser CE, et al. Double-blind randomized study of prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. *Am J Med* 1983; 74: 934-940-
40. Cordonier C et al. Cefepime/amikacin vs Cefazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: A comparative study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 41-51.
41. Fu KP, E Lasinski, H Zoganas et al. Efficacy of rifampicin experimental bacteroides fragilis and Pseudomonas mixed infections. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15: 579-585.
42. Picazo JJ. Microbiology of febrile neutropenia: European data on incidence and resistance. *Intern J Hematol* 1998; 68(suppl 1): S31-S34
43. De Paw BE et al. Empirical and subsequent use of antibacterial agents in the febrile neutropenic patient. *J Intern Med* 1997; 24(suppl. 740): 69-77.
44. Nucci et al. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24 575-579.

ANEXO 1.

PROCEDIMIENTO DE TOMA DE MUESTRA DE FARINGE Y DE RECTO

Se realizará una búsqueda de microorganismos a través de la toma de cultivos de faringe y recto de acuerdo a las técnicas habituales:

CULTIVO DE HISOPADO RECTAL.

Se tomará una muestra de la cavidad anal con hisopo embebido en solución de cloruro de sodio al 0.9%, con la finalidad de que el hisopo se deslice sin lacerar la unión mucocutánea del ano, hasta una profundidad de 5 cms. El procedimiento se realizará con sumo cuidado y deslizando el hisopo gentilmente.

1. Se rotará el hisopo en el interior y se extraerá para ser depositado en un medio de transporte, denominado medio de Stuart.
2. La muestra será enviada posterior a la toma dentro de los primeros 60 minutos después de haber sido tomada.
3. Se inoculará en el medio de Mc Conkey por rotación del hisopo sobre la placa y se realizará un estriado para separar colonias con una asa de inoculación.

Las colonias lactosa positivas mucoides y secas, serán identificadas finalmente para determinar si corresponden a *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, o *Enterobacter cloacae*. Las colonias opacas grandes, lactosa negativas serán estudiadas inicialmente con la separación del resto de las colonias para una resiembra y para determinación de capacidad para fermentar la glucosa en medio de Klieger o TSI. De corroborarse que se trata de un no fermentador se realizará la prueba de oxidasa y de ser positiva se realizará la identificación final, mediante pruebas bioquímicas.

4. De no haber una adecuada separación de las colonias se resembrará en otra placa de McConkey para lograr una identificación final y evitar contaminación de cepas.

5. Se realizará determinación de la susceptibilidad a los antimicrobianos por el método de Kirby- Bauer y se establecerá la sensibilidad de acuerdo a los valores de corte de la NCCLS para cada microorganismo. Ver tabla 1.
6. El reporte se anotará en la hoja de captura de datos de cada paciente y en una libreta de control del departamento de infectología.

TOMA DEL EXUDADO FARINGEO

Descripción del procedimiento:

- 1.- Se inclina hacia atrás la cabeza del paciente y se ilumina bien la faringe. Se deprime la lengua hacia abajo con el abatelenguas de modo que pueda observarse la pared posterior.
- 2.- Se frota el hisopo de arriba abajo contra la parte posterior, de las amígdalas y pilares desprendiendo cualquier exudado depositado en ellas. Si existen pseudomembranas desprender una fracción de las mismas.
- 3.- Debe evitarse tocar la lengua y las mucosas de la boca o encías.
- 4.- Se introduce el hisopo en el frasco con medio de transporte (Stuart), marcado con color rojo, y se rotula claramente el frasco con el nombre del paciente y su número de registro.

Se anota la hora en que fue efectuado el muestreo.

Se inoculan en los medios de cultivo: MacConkey y EMB.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANEXO 2.

IDENTIFICACIÓN MICROBIOLÓGICA DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*, *ESCHERICHIA COLI*, *ENTEROBACTER CLOACAE* Y *PSEUDOMONAS* *AERUGINOSA*.

Definición microbiológica de Klebsiella pneumoniae:

Bacilo Gram negativo, perteneciente a la familia Enterobacteriaceae y a la tribu Klebsielleae. Con formación de colonias en medio de MacConkey, lactosa positivas, (húmedas) mucoides de entre 2 y 3 mm de diámetro y que dan positivas las siguientes pruebas bioquímicas: Citrato de Simmons, y manitol y negativas las siguientes: ácido sulfhídrico, Indol, rojo de metilo, fenilalanina, ornitina y positiva o negativa la prueba de Urea, y la de formación de gas. Es no móvil. Para diferenciar *Klebsiella pneumoniae* de *K. oxytoca*, se emplearan las siguientes pruebas.

	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>
Producción de Indol:	-	+
Formación de Gas:	+	-

Definición microbiológica de Escherichia coli:

Bacilo Gram negativo, perteneciente a la familia Enterobacteriaceae y a la tribu Escherichieae: Con formación de colonias secas, (no mucoides), de 2 a 3 mm de diámetro, lactosa positivas en el medio de MacConkey, que dan positivas las siguientes pruebas bioquímicas: Rojo de metilo e indol y negativas las pruebas de ácido sulfhídrico, citrato de Simmons, dan positiva la prueba de formación de ácido y de gas.

Definición microbiológica de Enterobacter cloacae. Bacilo Gram negativo que fermenta la glucosa, y que puede o no fermentar la lactosa. Son bacilos móviles, realiza descarboxilación de lisina y ornitina, indol negativo.

Definición microbiológica de Pseudomonas aeruginosa: Bacilo Gram negativo, no fermentador de la glucosa, que da positiva la reacción de Oxidasa, lo mismo que la catalasa, móvil y que en medio de cultivo produce colonias opacas, con olor característico.

ANEXO 3

HOJA DE CAPTURA DE DATOS:

Nombre: _____

Registro: _____

Edad: _____ (años y meses) Sexo: _____ (M o F)

Edad al diagnóstico oncohematológico: _____ (años y meses)

Numero de Hospitalizaciones previas (por mas de 24 horas): _____

CAUSA Duración aproximada:

1ª. _____

2ª. _____

3ª. _____

4ª. _____

5ª. _____

6ª. _____

7ª. _____

Colonización intestinal previa: _____

Microorganismo recuperado y fuente de recuperación previa: _____

Empleo de antibióticos previo al estudio:

Ambulatorios:

Durante Hospitalización.

Padecimiento oncológico:

Etapa del padecimiento oncológico: _____

(Inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento).

Quimioterapia Empleada:

Fuente de Colonización: Faringea: _____ Rectal: _____

Enfermedades infecciosas

previas: _____

Recuperación de microorganismos

previos: _____