

11237

194



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

"Federico Gómez

GERMENES IMPLICADOS EN LA ETIOLOGIA DE
INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA,
LINFOBLASTICA AGUDA Y NEUTROPENIA
DURANTE 1999.

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE:
M E D I C O P E D I A T R A
P R E S E N T A :
DR. HUMBERTO VAZQUEZ ORIHUELA

ASESOR: DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA

206204

MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE DEL 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

11237

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

“Federico Gomez”

GÉRMENES IMPLICADOS EN LA ETIOLOGÍA DE
INFECCIONES EN PACIENTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA Y NEUTROPENIA
DURANTE 1999.

Presenta

Dr. Humberto Vázquez Orihuela.

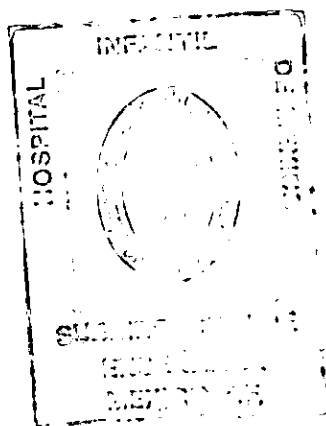
Para obtener el grado de Médico Pediatra

Asesor

Dr. Sergio Gallegos Castorena.



México, D.F. Noviembre de 2000



Investigador principal

Dr. Humberto Vázquez Orihuela.

*Residente de 3º grado Pediatría Médica.
Hospital Infantil de México "Federico Gómez"*

Investigador responsable ante el Hospital

Dr. Sergio Gallegos Castorena.

*Médico adscrito al servicio de
Oncología Pediátrica del Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"*

Jefe del Departamento

Dr. Armando Martínez Avalos.

*Médico Jefe del Departamento de
Oncología Pediátrica del Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"*

Esta tesis es el producto de tres años de experiencias, las cuales no pudieron ser mejores gracias a todos los que siempre estuvieron a mi lado:

- A *Dios*, que me guía siempre en el camino.
- A *Gloria y Humberto*, los mejores padres del mundo y de quienes aprendí que no hay mejor recompensa que la que se disfruta en familia. *Gracias viejitos!!*.
- A mis hermanos *Yola y Carlos*. El enseñarme a compartir es su mejor enseñanza.
- A ti *Carla*... por hacerme el camino más alegre con tu amor.
- A mi amigo *Sergio*, quien me enseñó que para ser Pediatra hay que ver con el corazón.

Me siento contento de ver que el esfuerzo inicial no ha perdido fuerza, que la Pediatría es muy amplia y que el camino inicial no puede concluir aquí; por ello y como en un principio, el amor y el respeto hacia los pacientes y sus enfermedades me llevan a pensar que aún hay mucho por aprender...

Y sobre todo gracias a la niñez mexicana, que me permite cada día seguir con el sueño que aquí inició... y compartirlo así con quienes alguna vez creyeron en mí.

INDICE

I. MARCO TEÓRICO	5
a) Definición del problema	5
b) Antecedentes	5
c) Justificación	13
d) Objetivo general	14
II. MATERIAL Y METODO	15
a) Tipo de estudio	15
b) Definición del universo	15
c) Tamaño de la muestra	15
d) Definición de unidades de observación	15
e) Criterios de inclusión	16
f) Criterios de exclusión	16
g) Definición de variables y unidades de medida	16
h) Selección de fuentes de información	17
i) Análisis estadístico	17
III. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	18
a) Programa de trabajo	18
IV. RESULTADOS	18
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES	34
VII. BIBLIOGRAFÍA	36
VIII. ANEXOS	39

I. MARCO TEORICO

a) Definición del problema

Se sabe que la principal causa de muerte en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan neutropenia y fiebre es la gran cantidad de infecciones potencialmente graves. En la actualidad no existe en el Hospital Infantil de México un reporte que indique el porcentaje de aislamiento de los diferentes patógenos implicados en la etiología de estas infecciones.

b) Antecedentes

La leucemia linfoblástica aguda es conocida como la más frecuente de las enfermedades neoplásicas en la población pediátrica, constituyendo aproximadamente un tercio del total de neoplasias malignas en pediatría. Actualmente la leucemia linfoblástica aguda puede ser curada a través de diversos esquemas quimioterapéuticos que han surgido de acuerdo a las características propias de cada paciente. Lo anterior ha sido posible gracias al desarrollo e investigación de medicamentos antineoplásicos, que se inició de 1940 a 1950 y que dio pie al advenimiento de la quimioterapia combinada a sistema nervioso central o intratecal.

Se define como *huésped inmunocomprometido* a aquel que como consecuencia de su enfermedad subyacente, terapéutica empleada (radiación, quimioterapia y/o procedimientos invasivos) o ambas sufre deterioro en la fagocitosis, sistema de complemento o en la inmunidad celular o humoral, hechos que ocasionan mayor susceptibilidad a las infecciones (1).

Los pacientes con leucemia son considerados potencialmente como inmunodeprimidos por diversas causas: se sabe que hay predisposición de desarrollar leucemia en pacientes con síndromes congénitos asociados a inmunodeficiencias, que hasta el 30% de los pacientes con reciente diagnóstico cuentan con niveles bajos de inmunoglobulinas y que existe una transformación y expansión clonal en diferentes etapas de maduración en el proceso de la diferenciación linfoide (2), pero además el empleo de corticoesteroides —parte misma de la quimioterapia—, la presencia de cuerpos extraños como catéteres, la radioterapia o el estado nutricional del paciente así como el tipo de esquema quimioterapéutico empleado, el que como se ha mencionado anteriormente no es siempre el mismo para todos, por lo que habrá que individualizar los factores con que se cuentan para considerar el grado de inmunosupresión y así favorecer la adquisición de infecciones.

La alta incidencia de efectos colaterales es consecuencia del estrecho índice terapéutico de los agentes quimioterapéuticos. El efecto tumoricida de la mayor parte de los quimioterapéuticos

depende de su capacidad para destruir células en división. Esta acción inevitable daña las poblaciones celulares habituales en la piel, la superficies mucosas, las gónadas y la médula ósea, clínicamente resultando en alopecia, mucositis, infertilidad y mielosupresión (3). La anemia y la trombocitopenia comúnmente pueden corregirse con transfusiones de los productos hemáticos correspondientes. pero la neutropenia es un problema difícil de resolver ya que cuando el inmunocompromiso se complica con una infección se pone en riesgo la vida del paciente y requiere atención médica inmediata. Por ello es importante identificar a aquellos pacientes que se encuentren con neutropenia y sospecha clínica de infección para así optimizar el manejo y evitar complicaciones infecciosas mortales como el choque séptico.

El número de neutrófilos circulantes depende de la cinética de su producción, almacenaje en la médula ósea y migración de la misma para su ingreso a la circulación así como de la marginación y destrucción. En el individuo sano la cuenta de neutrófilos circulantes corresponde del 2.5% al 5% del total disponible, con un número similar marginado en los capilares periféricos. La depleción de los neutrófilos circulantes aún en presencia de un almacén adecuado de los mismos puede tener consecuencias fatales.

El nadir de la neutropenia ocurre en la mayoría de las veces una o dos semanas después de la administración del fármaco,

aunque esto puede variar dependiendo el medicamento empleado (busulfán, nitrosureas).

La manifestación sindromática más temprana en el paciente inmunocomprometido dada su pobre respuesta inflamatoria es la fiebre sin signos localizados de infección, presentándose como indicio de infección del 63% al 80% de los casos (12-15) de los cuales el 85% corresponde a bacteremia. habiéndose reportado hasta en un 87% de septicemias (17).

Al abordar al paciente neutropénico con fiebre y sin foco infeccioso evidente es importante recordar los gérmenes más comúnmente descritos. Además es necesaria una meticulosa exploración física con especial énfasis en los sitios comunes de infección para estos pacientes, por lo que deberá examinarse meticulosamente la piel, incluyendo sitios recientes de venopunción, campos pulmonares, región perianal y cavidad oral.

Debido a que no existen diferencias clínicas entre los pacientes que cuentan con neutropenia y respuesta inflamatoria sistémica y aquellos que no la presentan, la minuciosa exploración física será siempre la piedra angular en la identificación de gérmenes colonizadores que se convierten -de acuerdo a las características propias de los pacientes- que den origen a infecciones graves.

Los sitios habituales de infección referidos por Klastersky en 1978 en orden de frecuencia son:

1. Vía aérea alta (cavidad oral).
2. Vía aérea baja (pulmones).
3. Piel y tejidos blandos.
4. Tracto genitourinario.
5. Región anorectal (14).

La fiebre puede aparecer en el paciente neutropénico por causas de origen no infeccioso -asociadas a la patología de base como algunos tumores sólidos, la misma actividad tumoral, fármacos antineoplásicos como bleomicina y citarabina, factores de crecimiento hematopoyético e incluso el empleo de los antibióticos- o infeccioso, como ya se ha comentado (18). El definir la causa dependerá la mayor parte de las veces del juicio clínico, ya que los resultados de laboratorio con frecuencia son de poca ayuda ante la ausencia de cultivos positivos. De hecho, está bien documentado que los cultivos negativos no excluyen una infección (4).

Desde hace tres generaciones, los pacientes con neutropenia y fiebre han experimentado un cambio gradual en la flora infectante de tipo bacteriano (Cuadro 1). Los gérmenes inicialmente implicados productores de hasta el 20% de bacteremias en los pacientes fueron los Gram negativos; de estos, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* *Enterobacter* spp. y

Klebsiella spp. se reportaban como los responsables del 60 al 70% de las infecciones graves (5-6).

En base a lo anterior y al observar las secuelas a menudo mortales de las infecciones se inicia el concepto con el que se lograron mejoras sustanciales en los resultados llamado entonces "terapia empírica", en la que la intervención temprana con antibióticos de amplio espectro antes del diagnóstico microbiológico disminuyeron significativamente la mortalidad inicialmente reportada (5).

Después del éxito inicial se observó que las infecciones por microorganismos grampositivos (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. viridans* y *Enterococcus species*) se volvieron más comunes que en los 20 años previos en esta población (6)(7). Lo anterior se atribuyó a diversos factores, como al incremento de mucositis oral producida por esquemas quimioterapéuticos más agresivos, a las neutropenias reportadas cada vez más profundas y más prolongadas, al incremento del uso de catéteres venosos centrales permanentes y al uso de antibióticos profilácticos como las fluoroquinolonas, con cobertura predominantemente de gramnegativos (3)(8) (Tabla 2). Por ello se han diseñado esquemas antibióticos con mejor cobertura para los gérmenes que han adquirido resistencia.

Cuadro 1
CAUSAS BACTERIANAS DE FIEBRE
EN PACIENTES CON NEUTROPENIA

<i>Comunes</i>	<i>Frecuencia Intermedia</i>	<i>Infrecuentes</i>
<i>Cocos/bacilos grampositivos</i>		
Staphylococcus		Bacillus species
Coagulasa positivos (<i>S. viridans</i>)		Listeria monocytogenes
Coagulasa negativos (<i>S. epidermidis</i> , otros)		Stomatococcus mucilaginosus
<i>Streptococcus</i>		
<i>S. pneumoniae</i>		
<i>S. pyogenes</i>		
Grupo Viridans		
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>	<i>Enterobacter</i> species	<i>Flavobacterium</i> species
<i>Corynebacterium species</i>	<i>Proteus</i> species	<i>Chromobacterium</i> species
	<i>Salmonella</i> species	<i>Pseudomonas</i> (diferentes a <i>P. aeruginosa</i>)
	<i>Haemophilus</i> species	<i>Legionella</i> species
<i>Cocos/bacilos gramnegativos</i>	<i>Acinetobacter</i> species	<i>Neisseria</i> species
<i>Escherichia coli</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Moraxella</i> species
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Citrobacter</i> species	<i>Eikenella</i> species
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Kingella</i> species
		<i>Gardnerella</i> species
		<i>Shigella</i> species
		<i>Erwinia</i> species
		<i>Serratia marcescens</i>
		<i>Hafnia</i> species
		<i>Flaviomonas oryzae</i>
		<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
		<i>Edwardsella</i> species
		<i>Providencia</i> species
		<i>Morganella</i> species
		<i>Yersinia enterocolitica</i>
		<i>Capnocytophaga</i> species
<i>Cocos bacilos anaerobios</i>	<i>Bacteroides</i> species	
	<i>Clostridium</i> species	<i>Peptococcus</i> species
	<i>Fusobacterium</i> species	<i>Veillonella</i> species
	<i>Propionibacterium</i> species	<i>Peptostreptococcus</i> species

Cuadro 2

REPORTE DE CULTIVOS BACTERIANOS POR UN SOLO GERMEN EN EL PERÍODO DE 1973-1993

<i>Estudio</i>	<i>Total de cultivos</i>	<i>Gramnegativos</i>	<i>Grampositivos</i>
I (1973-76)	145	103 (71%)	42 (29%)
II (1977-80)	111	74 (67%)	37 (33%)
III(1980-83)	141	83 (59%)	58 (41%)
IV (1983-85)	219	129 (59%)	90 (41%)
V (1986-88)	213	78 (37%)	135 (63%)
VIII (1989-91)	151	47 (31%)	104 (69%)
IX (1991-93)	161	53 (33%)	108 (67%)

Se sabe que en numerosas enfermedades los agentes infecciosos pasan a la sangre y producen septicemia o bacteremia. El hallazgo de los microorganismos por hemocultivo proporciona el diagnóstico etiológico de los padecimientos infecciosos, reportado con un porcentaje de positividad del 68.5% seguido por cultivos dirigidos en donde sea aplicable (16). La técnica y el medio de cultivo varía de una Institución a otra, por lo que en el Hospital Infantil de México se cuenta con un manual de procedimientos que especifica el procedimiento a seguir para realizar el análisis bacteriológico de las muestras de sangre (19). Las muestras deben tomarse antes del inicio de la terapéutica antimicrobiana o durante el curso de ésta, si es necesario también se encuentran indicados en accesos febriles u otros síntomas de infección activa. El éxito que el laboratorio tenga en el

aislamiento dependerá de una rigurosa técnica de asepsia que en este caso deberá extremarse (Anexo 1-2).

c) Justificación

Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia cuentan con mayor riesgo de desarrollar infecciones graves como osteomielitis, gastroenteritis, neumonías, meningitis y celulitis (9): se sabe que la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes es la infecciosa, motivo por el que es de vital importancia la recolección de hemocultivos, coprocultivos, urocultivos, cultivos de exudado faríngeo y de cualquier otra secreción o sitio de donde se sospeche infección. Los gérmenes descritos en la literatura mundial que hacen referencia a los pacientes con neutropenia sin foco infeccioso evidente son las bacterias Gramnegativas destacando las enterobacterias, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, así como las bacterias Grampositivas como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. viridans* y *Enterococcus species*. El tratamiento empírico es una de las piedras angulares en el manejo de las infecciones de los pacientes, ya que en la mayoría de los casos los mecanismos de respuesta inflamatoria se encuentran alterados y la intervención temprana con antibióticos de amplio espectro antes del diagnóstico microbiológico disminuyen significativamente la mortalidad (5).

En México no se cuenta con un reporte oficial de los gérmenes principalmente implicados en la etiología de infecciones inicialmente clasificados con leucemia linfoblástica aguda, neutropenia y fiebre, lo cual es fundamental al planear la estrategia terapéutica a emplear.

a) Objetivo general

Describir los gérmenes aislados de hemocultivos tomados al ingreso al Hospital Infantil de México en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y neutropenia del 1º de enero al 31 de diciembre de 1999.

II. MATERIAL Y METODOS

7. Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo.

8. Definición del Universo

Expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

9. Tamaño de la muestra

Se incluirán en el estudio todos los expedientes clínicos con diagnóstico al ingreso de neutropenia, fiebre y leucemia linfoblástica aguda.

10. Definición de las unidades de observación

Las unidades a observar serán los reportes de hemocultivos obtenidos en los expedientes clínicos y los datos de identificación general al ingreso.

11. Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos entre 1 mes y 18 años de edad.
- Diagnóstico oncológico de leucemia linfoblástica aguda.
- Diagnóstico de neutropenia corroborada por laboratorio y fiebre corroborada por clínica entre el 1° de Enero de 1999 y el 31 de Diciembre de 1999.
- Presencia o no de foco infeccioso evidente.

12. Criterios de exclusión

- Pacientes a los que al realizar el diagnóstico de neutropenia y fiebre no se haya tomado hemocultivo.
- Expedientes con datos incompletos.

13. Definición de variables y unidades de medida

Las variables consideradas en el presente estudio son:

1. *Edad.*
2. *Sexo.*
3. *Neutropenia* (cuenta absoluta de neutrófilos por debajo de 500 células/mm³ o a la cuenta absoluta de 1000 células/mm³ cuando se sabe que existen

factores que producirán disminución de las mismas) (9-11).

4. *Neutropenia severa* (aquella cuenta menor de 200 células/mm³) (9-11).
5. *Infecciones potencialmente graves* (neumonía, celulitis, gastroenteritis, meningitis, osteomielitis)
6. *Fiebre* (la presencia de temperatura oral igual o mayor a 38.2°C en una sola determinación o 38°C en dos tomas realizadas en un período no mayor de una hora).
7. Presencia o no de *catéteres* centrales internalizados o subcutáneos.

14. Selección de fuentes de información

Expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", los que fueron obtenidos en el banco de datos del Departamento de Bioestadística de la misma Institución.

15. Análisis estadístico

Se empleará estadística descriptiva y medidas de tendencia central para evaluar la frecuencia del germen causal.

III. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

a) Programa de trabajo

Se revisarán expedientes en el archivo del Hospital Infantil de México desde el 1 de septiembre al 31 de octubre de 2000. Los datos obtenidos se recopilarán en la hoja de recolección de datos (ANEXO 1).

IV. RESULTADOS

Se obtuvieron 116 reportes del archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, neutropenia y fiebre. Del total se excluyeron 14 por no encontrarse el reporte del hemocultivo al ingreso al Hospital Infantil de México ni haberse consignado en alguna otra libreta de registros por lo que se emplearon 102 reportes para el presente estudio.

La edad más frecuente de presentación de neutropenia y fiebre en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda fue la de 4 a 8 años con 39 pacientes, seguido del grupo de 1 a 4 años con 30 pacientes y en tercer lugar el grupo de 8 a 12 años con 21

III. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

a) Programa de trabajo

Se revisarán expedientes en el archivo del Hospital Infantil de México desde el 1 de septiembre al 31 de octubre de 2000. Los datos obtenidos se recopilarán en la hoja de recolección de datos (ANEXO 1).

IV. RESULTADOS

Se obtuvieron 116 reportes del archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, neutropenia y fiebre. Del total se excluyeron 14 por no encontrarse el reporte del hemocultivo al ingreso al Hospital Infantil de México ni haberse consignado en alguna otra libreta de registros por lo que se emplearon 102 reportes para el presente estudio.

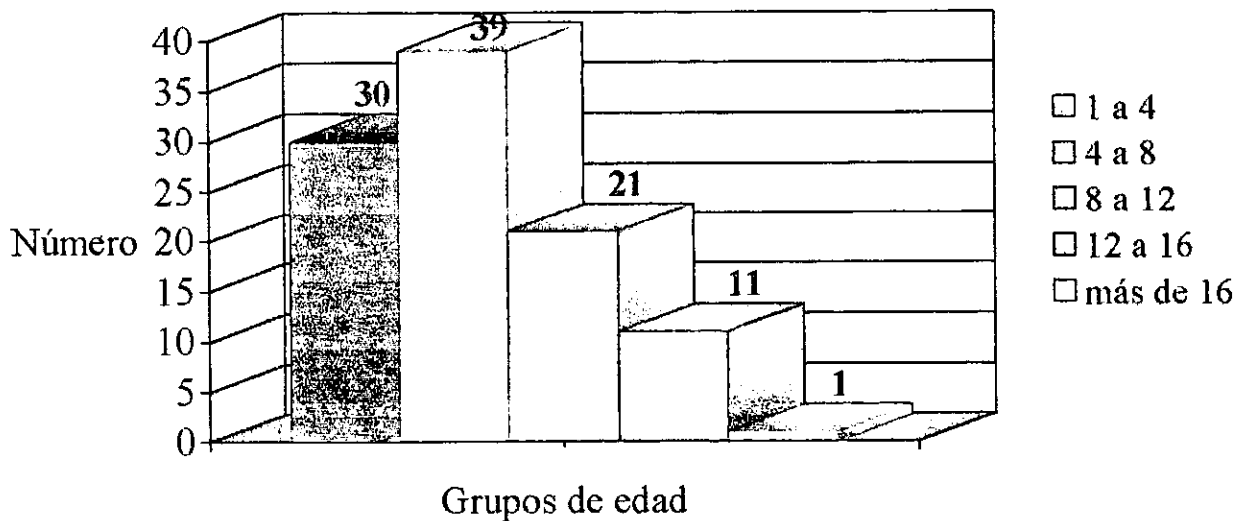
La edad más frecuente de presentación de neutropenia y fiebre en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda fue la de 4 a 8 años con 39 pacientes, seguido del grupo de 1 a 4 años con 30 pacientes y en tercer lugar el grupo de 8 a 12 años con 21

casos. El grupo menos afectado fue el de mayores de 16 años de edad.

Cuadro 3
DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.
NEUTROPENIA Y FIEBRE.

<i>Grupos de edad (años)</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
1 a 4	30	29.41
4 a 8	39	38.23
8 a 12	21	20.58
12 a 16	11	10.78
Más de 16	1	0.98
Total	102	100

Gráfica 1
DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA,
NEUTROPENIA Y FIEBRE.

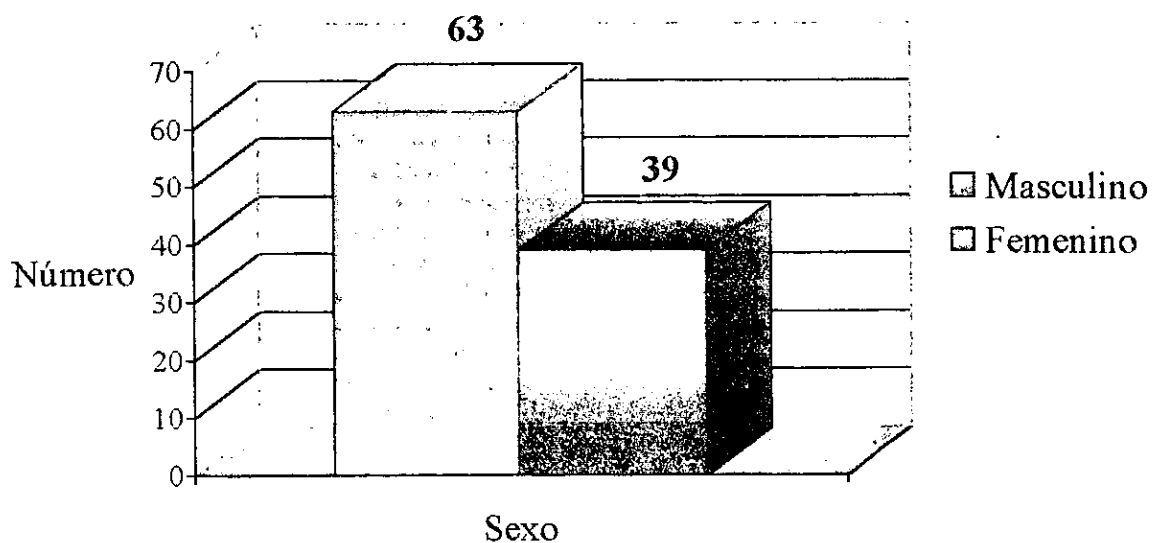


De los 102 pacientes 63 pacientes fueron del sexo masculino y 39 del sexo femenino.

Cuadro 4
DISTRIBUCIÓN POR SEXO EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA,
NEUTROPENIA Y FIEBRE.

<i>Sexo</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Masculino	63	61.76
Femenino	39	38.23
Total	102	100

Gráfica 2
DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA,
NEUTROPENIA Y FIEBRE.



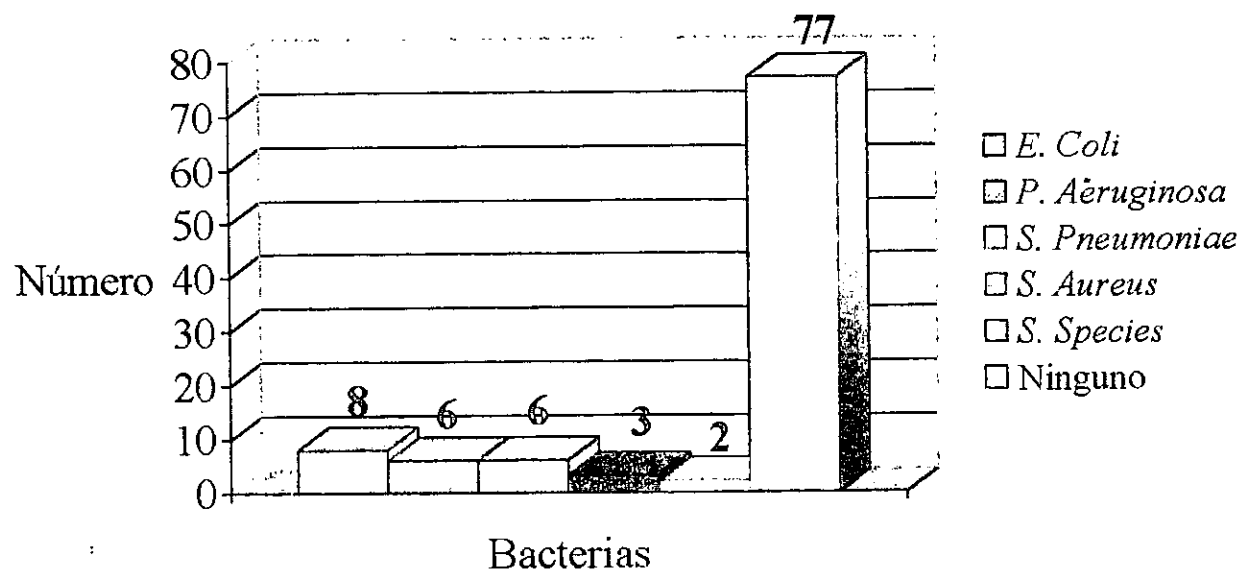
El tipo de leucemia linfoblástica más frecuente fue el L1 con 79 casos, seguido del tipo L2 con 21 casos y el tipo L3 con 2 eventos.

Los gérmenes más frecuentemente aislados en los hemocultivos fueron *E. coli* con 8 reportes (7.84%), *P. aeruginosa* y *S. pneumoniae* con 6 reportes (5.88%) y *S. aureus* con 3 casos (2.94%); hay que mencionar que en 77 reportes no se aisló germen en los hemocultivos, lo que implica un 75.50%.

Cuadro 5
PRINCIPALES BACTERIAS AISLADAS EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA,
NEUTROPENIA Y FIEBRE.

<i>Gérmén</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
<i>Escherichia coli</i>	8	7.84
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	5.88
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	5.88
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2.94
<i>Streptococcus species</i>	2	1.96
Ninguno	77	75.50
Total	102	100

Gráfica 3
PRINCIPALES BACTERIAS AISLADAS EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA,
NEUTROPENIA Y FIEBRE.



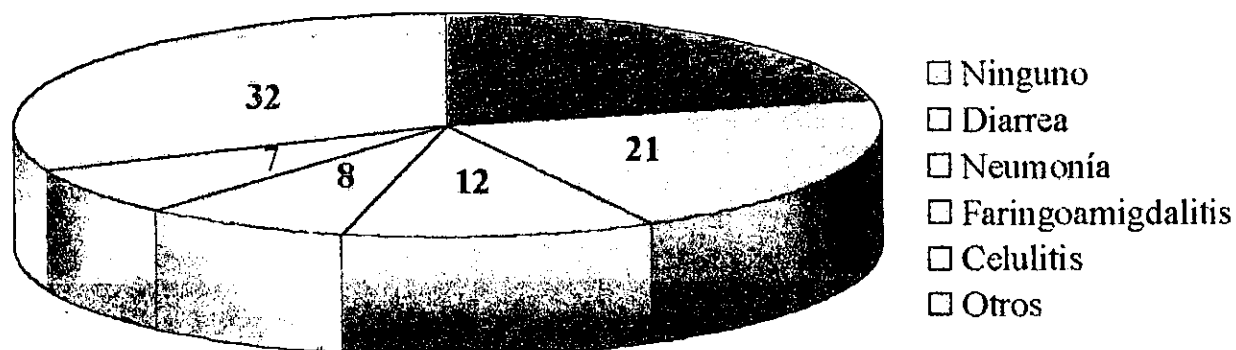
Asociados al diagnóstico de neutropenia, los focos más comúnmente reportados fueron en igual número la neumonía comunitaria y la diarrea aguda sin deshidratación con 12 casos (11.76%), seguidos de la diarrea aguda con deshidratación con 9 reportes (8.82%) y faringoamigdalitis aguda con 8 casos (7.84%); celulitis y rinofaringitis se reportaron con 7 casos (6.86%) y candidosis oral al igual que otitis media aguda en 5 ocasiones (4.90%). El resto de los focos infecciosos se encuentran en el Cuadro 6.

Cuadro 6
FOCOS INFECCIOSOS IDENTIFICADOS EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA,
NEUTROPENIA Y FIEBRE.

<i>Foco</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Ninguno	22	21.56
Neumonía comunitaria	12	11.76
Diarrea aguda sin deshidratación	12	11.76
Diarrea aguda con deshidratación	9	8.82
Faringoamigdalitis	8	7.84
Celulitis	7	6.86
Rinofaringitis	7	6.86
Candidosis oral	5	4.90
Infección de vías urinarias	4	3.92
Otitis media crónica supurada	4	3.92
Otitis media aguda supurada	3	2.94
Sinusitis maxilar	3	2.94
Otitis media aguda no supurada	2	1.96
Varicela	1	0.98
Neumonía por atípicos	1	0.98
Colitis neutropénica	1	0.98
Conjuntivitis	1	0.98
Total	102	100

Gráfica 4

**CINCO FOCOS INFECCIOSOS MÁS FRECUENTES EN
PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA,
NEUTROPENIA Y FIEBRE.**



La presencia de catéteres se reportó en 18 pacientes (17.64%), 15 internalizados (14.7%) y 3 subcutáneos (2.94%).

V. DISCUSION

El grupo etáreo más frecuente fue el de 4 a 8 años seguido por el grupo de 1 a 4 años, y aunque no se relaciona directamente con la presencia de infecciones se sabe que el pico de presentación en los pacientes con leucemia linfoblástica es de 3 a 4 años (22), por lo que era esperado que la mayor parte de los pacientes que se vieron afectados se encontraran dentro de estos grupos de edad.

El sexo más frecuente fue el masculino con un número de 63 pacientes, que tampoco se encuentra en relación con las infecciones pero se sabe que la leucemia linfoblástica aguda se presenta más frecuentemente en los varones, por lo que este resultado también era esperado. Los gérmenes implicados en la etiología de las infecciones en los pacientes con cualquier tipo de inmunocompromiso pueden ser de tipo viral, bacteriano, parasitario o micótico; especialmente en los pacientes con leucemia linfoblástica y neutropenia se sabe que las bacterias juegan siempre un papel fundamental debido a que forman parte de la flora habitual que coloniza el organismo; asimismo, al existir factores favorecedores de su entrada al torrente sanguíneo o de la ruptura del equilibrio entre los factores de defensa y las bacterias producirán la infección. En este estudio la principal causa de infecciones en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia fue la de origen bacteriano.

Desde 1971 Schimpff y cols. ya mencionaban que las bacterias más importantes en este grupo de pacientes eran las Gramnegativas por lo que iniciaron los esquemas con cobertura hacia los mismos; a través de los años se han iniciado los reportes de prevalencia de dichos gérmenes, como los elaborados por diferentes autores, destacando los de Pfaller y cols (20) en los que se tomaron en cuenta 4119 hemocultivos de Estados Unidos y 939 de Canadá y reportaron el aislamiento durante un año (1997), encontrando que *Staphylococcus aureus* fue la principal bacteria aislada en ambos países durante dicho período de tiempo (Cuadro 7).

Cuadro 7
FRECUENCIA DE AISLAMIENTO BACTERIANO
EN HEMOCULTIVOS DEL ESTUDIO MULTICENTRICO
SENTRY (1997)

Lugar	Organismo	Número de aislamientos (%)	
		Estados Unidos (n=4119)	Canadá (n=939)
1	<i>S. aureus</i>	969 (23.5)	185 (19.7)
2	<i>E. coli</i>	769 (18.7)	181 (19.3)
3	<i>S. coagulasa neg.</i>	533 (12.9)	142 (15.1)
4	<i>Enterococcus sp.</i>	396 (9.6)	78 (8.3)
5	<i>Klebsiella species</i>	311 (7.6)	53 (5.6)
6	<i>S. pneumoniae</i>	209 (5.1)	59 (6.3)
7	<i>P.aeruginosa</i>	189 (4.6)	45 (4.8)

Glausen y cols. realizaron un estudio retrospectivo de 1973 a 1994 en el que también se demuestra que el primer lugar lo ocupan a últimas fechas las bacterias Grampositivas (Cuadro 2), lo cual se atribuye al empleo de medicamentos ya citados previamente.

En el presente estudio se encontró que la principal causa de infección fue la bacteriana, y de estas las dos más frecuente fueron Gramnegativas: *Escherichia coli* con 7.84% y *Pseudomonas aeruginosa* con 5.88% de los casos. Esto difiere de lo reportado por la literatura internacional probablemente explicándose porque en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" el esquema terapéutico manejado cuando no se cuenta con focos infecciosos esa base de una cefalosporina de primera generación y un aminoglucósido, lo que no brinda la mejor cobertura si se tratara de cubrir gérmenes Gramnegativos.

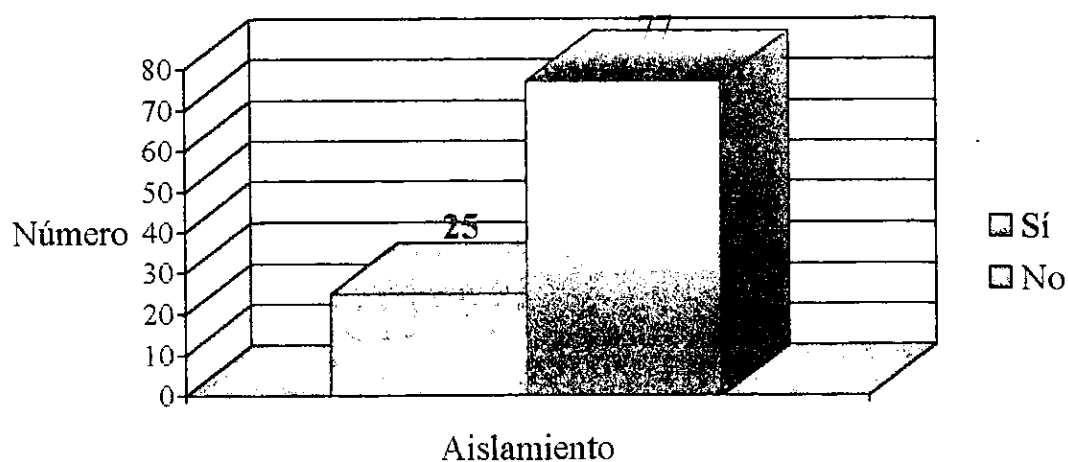
La frecuencia con la que se reportan dichas bacterias aisladas en Estados Unidos y Canadá es de 18.7% y 19.3% respectivamente contra 7.84% de este estudio para *Escherichia coli* y de 4.6% y 4.8% para *Pseudomonas aeruginosa* contra 5.88% en el Hospital Infantil de México. Aparentemente la relación con que se aisló *P. Aeruginosa* es similar en los tres países, aunque hay una gran diferencia en el número de muestra empleada y se desconoce el tipo de medios de cultivo que se utilizaron para poder realmente realizar una comparación significativa.

Es muy importante mencionar que el porcentaje de aislamiento en hemocultivos tomados en el Hospital Infantil de México durante 1999 fue de 25 casos, que representa el 24.50% y en 77 reportes no se aisló germen en los hemocultivos, lo que implica un 75.50% (Cuadro 8). Esto difiere ampliamente de lo reportado en la serie de Bartlett y cols. (16) donde se menciona en el mejor de los casos un porcentaje de aislamiento de hasta el 68.5%. Lo anterior pudiera corresponder a varias razones: la primera puede corresponder al hecho de que en esta Institución el hemocultivo es un procedimiento que se realiza de manera rutinaria pero no de manera estandarizada, ya que no hay personal designado de manera exclusiva para ello. Por otra parte se sabe que el medio de cultivo (sangre/caldo) empleado en las botellas de hemocultivo del Hospital Infantil cumple con las normas de calidad exigidas internacionalmente pero se desconoce el medio de cultivo que se empleó en las demás series, lo que no permitiría hacer comparativos los resultados. Independientemente de ello el aislamiento es muy bajo y por ello la terapia empírica es una medida que incrementa la sobrevida de los pacientes.

Cuadro 8
PORCENTAJE DE AISLAMIENTO EN HEMOCULTIVOS
TOMADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
DURANTE 1999

<i>Aislamiento bacteriano</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Si	25	24.5
No	77	75.5

Gráfica 5
PORCENTAJE DE AISLAMIENTO EN HEMOCULTIVOS
TOMADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
DURANTE 1999



El foco infeccioso más frecuente fue la diarrea aguda, sin tomar en cuenta si presentaron o no deshidratación con 21 casos. Lo anterior es de vital importancia pues aunque la función más importante de la propia flora bacteriana es la protección contra enfermedades infecciosas originadas a partir de las mucosas, por los factores ya conocidos (mucositis, inmunocompromiso, etc) las mismas bacterias se convierten en los principales patógenos. Por ejemplo, se reporta que en el colon la flora bacteriana normal residente consiste en un 96 a 98% de anaerobios y solo del 1 al 4% de aerobios facultativos (21), los que podrían pasar a la sangre y desarrollar así septicemias que desencadenen choque séptico.

Las neumonías comunitarias se reportan con un 12.24% de frecuencia, sin haber tomado en el estudio la época del año o algún otro factor asociado. Aparentemente en el Cuadro 6 aparecen como el principal foco infeccioso, pero al sumar el número de casos de diarreas pasan a un segundo lugar. Si se toman en cuenta las faringoamigdalitis y las rinofaringitis, se puede apreciar que la vía aérea superior e inferior también cuenta con una elevada morbilidad, pues hay un total de 28 casos (27.45%).

Las infecciones consideradas tradicionalmente por los autores como *potencialmente graves* -neumonías, diarreas, celulitis, y colitis neutropénica- representaron el 41.1% con 42 casos (Cuadro 9). Lo anterior indica que la morbilidad en este grupo de pacientes continúa siendo elevada y por ello continúan

vigentes las medidas higiénicas y de prevención de enfermedades infectocontagiosas, lo que nos obliga a reforzarlas aún más.

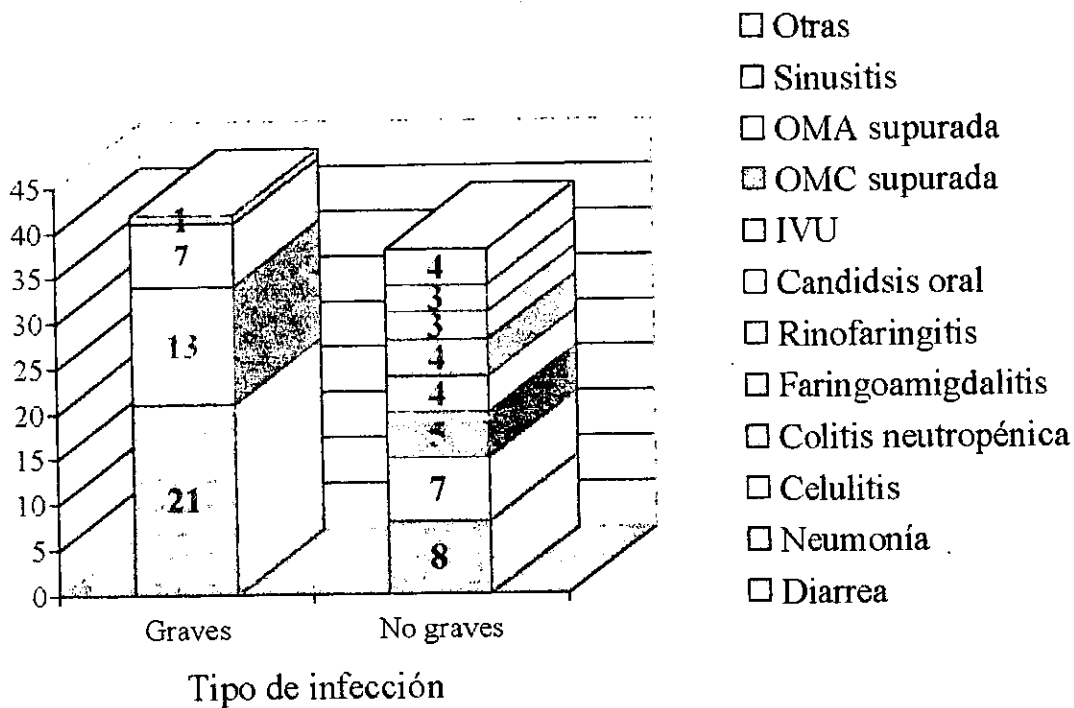
Cuadro 9

INFECCIONES POTENCIALMENTE GRAVES EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. NEUTROPENIA Y FIEBRE

<i>Tipo de infección</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Diarrea aguda	21	20.58
Neumonía	12	11.76
Celulitis	7	6.86
Colitis neutropénica	1	0.98

Gráfico 6

**DISTRIBUCION DE INFECCIONES EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA,
NEUTROPENIA Y FIEBRE**



VI. CONCLUSIONES

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo de cáncer más frecuente en la población pediátrica; la principal causa de muerte en este grupo es la infecciosa y la terapia empírica está indicada ya que el porcentaje de aislamiento de bacterias en hemocultivos en el Hospital Infantil de México es de 24.5%, por lo que son importantes las siguientes consideraciones:

1. Siempre hay que realizar una minuciosa exploración física para identificar el origen de la fiebre en el paciente con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia, teniendo en cuenta los focos considerados como potencialmente graves.
2. Deberán tomarse los cultivos correspondientes al inicio de la terapéutica antibiótica para identificar el germen bacteriano causante de la infección y/o bacteremia.
3. Aún y cuando no se cuente con un foco infeccioso evidente, la terapia antibiótica empírica se encuentra indicada debido a que en un alto porcentaje no se logra el aislamiento de las bacterias causales de las infecciones en los hemocultivos.
4. El hemocultivo es un método diagnóstico efectivo hasta en un 68.5% en las mejores series, por lo que deberá estandarizarse la técnica para la toma de muestra y difundirla entre el personal encargado de realizar la misma, con lo que se mejorará el porcentaje de aislamiento bacteriano en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

5. Variables como la edad, sexo y el tipo de leucemia linfoblástica no influyen en el desarrollo de infecciones bacterianas.
6. La morbilidad producida por las infecciones de vías aéreas superiores e inferiores y las del tracto gastrointestinal es aún elevada, por lo que se deberá continuar educando a los responsables de los pacientes en las medidas higiénicodietéticas que corresponden para prevenir dichas enfermedades. a menudo mortales.
7. A diferencia de las series mundiales reportadas, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" las principales bacterias causales de infecciones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, neutropenia y fiebre siguen siendo las Gramnegativas, encabezando la lista *E. Coli* y *P. Aeruginosa*; por ello se deberán realizar las consideraciones necesarias para ampliar y mejorar así la cobertura antibiótica hasta hoy utilizada al ingreso de los pacientes.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification and low risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med*, 1988; 148: 2561-68.
2. Margolin JF and Poplack DG. Acute lymphoblastic leukemia. En Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers: 1997. p.410-415.
3. Young S. D. et al. Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Curr Op Infect Dis*. 1998; 11: 397-400.
4. Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:777-96 .
5. Schimpff SC, Satterle W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenciclin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Eng J Med*, 1971; 284:1061-5.
6. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. *CID*, 1999; 29:490-4.
7. Pascale R, Amador Del Valle G, Moreau P, Milpied N, Felice M, Daeschler T, et al. Viridans streptococcal bacteraemia in patients with neutropenia. *Lancet*, 1995; 345: 1607-09.
8. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for

- bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. CID, 1996; 23: 795-805.
9. Ablin Arthur. Supportive Care of Children with Cancer. 2° ed. Ed The Johns Hopkins University Press p.p. 23-24.
 10. Freifeld AG, Walsh TJ and Pizzo PA. Infectious complications in the pediatric cancer patient. En Pizzo PA, Poplack DG, editores. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers: 1997. p. 1069-1107
 11. Hughes WT, Chairman, Armstrong D, Bodey GP et al. 1997 Guidelness for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. CID, 1997; 25:551-73.
 12. González-Galnares M et al. Protocolo de manejo en el control de la infección en el huésped inmunocomprometido. Boletín informativo; comité de control de antimicrobianos, Hospital de Pediatría Centro Médico nacional, 1982; 6
 13. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Internal Med, 1975; 135 715-719.
 14. Schimpff SC, Gaya H, Klastersky JA. Three antibiotic regimens in the treatent of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J Infect Dis, 1978; 137 (1): 14-29.
 15. Brown AE. Neutropenia, fever and infection. Am J Med, 1984; 76: 421-428.
 16. Bartlett RC, Ellner PD. Blood cultures. CUMITECH 1.
 17. Atkinson K, Kay HE, Mc Elway TJ. Fever in the neutropenic patient. British Med J, 1994; 3: 160-161.

18. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TH, Ebbert LP, Johnson PS, Mailliard JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy induced afebrile neutropenia. *N Eng J Med*, 1997; 336: 1776-80.
19. Ruiz Castañeda M. Practical method for routine blood cultures in brucellosis. *Proc Soc Expert Biol Med*; 1947; 64: 114.
20. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *CID*. 1999; 29: 495-502.
21. Jawetz, Melnick y Aldberg. Flora microbiana normal del cuerpo. *Microbiología médica*. Ed. El manual moderno 1992; p. 183-203.
22. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. *Ped Clin North Am*, 1997; 44 (4): 831-841.

VIII. ANEXOS

Anexo 1

Procedimiento de toma de muestra de hemocultivo en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

OBJETIVO:

Conocer el procedimiento adecuado para la toma de muestra de hemocultivo en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

METODO:

1. Con ayuda de una pinza se limpia la zona donde se realiza la venopunción con una torunda empapada en alcohol etílico y se deja secar.
2. Realizar una segunda asepsia con una torunda empapada en tintura de yodo al 2%, tomada también con la pinza, dejando actuar por 30 segundos.
3. Ligar el brazo, colocarse guantes estériles y establecer un plano donde la vena ya localizada no se mueva.
4. Puncionar el sitio elegido extrayendo como mínimo dos mililitros de sangre.
5. Cambiar la aguja de la jeringa con otra nueva.
6. Quitar el tapón de rosca de la botella de hemocultivo o la retapa de aluminio y limpiar la superficie ahulada del tapón con una torunda empapada en solución de yodo y dejar secar.

7. Se punciona el tapón de hule inyectando la sangre extraída.
8. Al sacar la aguja limpiar nuevamente el tapón para retirar cualquier sobrante de muestra.
9. Si la botella tiene tapón de rosca se coloca una vez más.
10. Se mezcla con movimientos suaves de vaivén la sangre con el caldo de cultivo hasta lograr una homogenización completa.
11. Si la botella no es de tapón de rosca, después de efectuar la mezcla del caldo y la sangre se le colocará el ventilador de aguja preparado para tal fin.

Anexo 2

Procedimiento para el análisis de hemocultivo en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

OBJETIVO:

Conocer el procedimiento a seguir para realizar el análisis bacteriológico de una muestra de sangre.

METODO:

1. Dejar reposar la botella horizontalmente durante 30 minutos bañando la superficie sólida del medio bifásico con la mezcla de sangre caldo de cultivo.
2. Meter a incubar las botellas verticalmente a $36 \pm 1^{\circ}\text{C}$ en condiciones de anaerobiosis.
3. Revisar diariamente los hemocultivos. Observar si se presenta desarrollo en la superficie sólida del medio bifásico o alguna otra manifestación de crecimiento microbiano; si no es así agitar suavemente cada botella procurando bañar toda la superficie sólida y dejar que continúe la incubación.
4. Si no existiera crecimiento bacteriano al término de 8 días de incubación, los hemocultivos serán considerados negativos definitivamente y las botellas podrán ser esterilizadas.

5. Si hubiere desarrollo se hará un frotis y tinción de Gram de las colonias; así mismo se hará una resiembra en medio de agar sangre de carnero, incubándola a $36 \pm 1^{\circ}\text{C}$ por 24 a 48 hrs. en anaerobiosis y otra en gelosa chocolate incubándola a $36 \pm 1^{\circ}\text{C}$ en atmósfera de CO_2 al 10% también por 24 a 48 hrs.
6. Se proseguirá con las pruebas de identificación que correspondan a los microorganismos que desarrollen los medios de cultivo.
7. Los resultados preliminares se reportan en las libretas correspondientes acordes con las observaciones realizadas en las laminillas para que el médico pueda iniciar un tratamiento empírico en espera de recibir el resultado de cultivo.
8. Cualquier germen que crezca tiene importancia médica, por lo que si hay desarrollo microbiano se informará tan pronto como sea posible.
9. Si se observa crecimiento bacteriano en la parte sólida del medio bifásico pero en las cajas de aislamiento no hay aislamiento se hará el seguimiento correspondiente para microorganismos anaerobios informando el resultado al médico en las libretas y requisiciones correspondientes.

Anexo 3

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro _____

Edad _____

Sexo _____

L1

Tipo de leucemia linfoblástica

L2

L3

¿Foco infeccioso al ingreso?

Si

¿Cual? _____

No

¿Cuenta con catéter?

Si

Internalizado

No

Subcutáneo

¿Se aisló germen?

Si

¿Cual? _____

No