

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DATOS MICROBIOLÓGICOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA Y ECOLOGÍA MÉDICA EN ADULTOS

PRESENTA:

Dra. Maribel Ávila Morán

TUTORES:

Dr. Jesús Gaytán Martínez¹

Dra. Norma Magdalena Palacios Jiménez²

Dr. Eduardo Mateos García¹

Laboratorista Laura Angélica Javier González¹

Q.B.P María del Rocío Ramírez Ortiz¹

¹Servicio de Infectología Adultos, Hospital de Infectología CMNLR

²Coordinación de Educación en Salud CMN Siglo XXI

MEXICO D.F. OCTUBRE 2006



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.

Servicios participantes:

Departamento de Infectología Adultos

Departamento de Hematología

Laboratorio Clínico. Hospital de Infectología

Laboratorio Clínico Hospital de Especialidades

Departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital de Infectología

Centro Médico Nacional "La Raza"

Numero telefónico 55 -24-59-00

Colaboradores

Dr. Jorge Vela Ojeda

Jefatura de Hematología HE CMNLR

Dra. Evelia Sánchez Cortés

Adscrita al servicio de Hematología HE CMNLR

Dr. Mauricio García Vázquez

Residente de Hematología HE CMNLR

Dr. Eddie Antonio León Juárez

Adscrito al servicio de Infectología Adultos HI CMNLR

Dra. Mayté Martínez Velázquez

Residente de Infectología HI CMNLR

AGRADECIMIENTOS

Es difícil poder agradecer a todas las personas que se encuentran involucradas en una situación, pero existen algunas que merecen un reconocimiento especial.

A Dios que me ha brindado tantas oportunidades para poder crecer como ser humano día con día.

A mis padres por darme la vida y ser el pilar de mi desarrollo, formación y crecimiento como persona

A mis hermanos por ser mis compañeros en el transcurso de mi vida en forma incondicional, simplemente mi complemento y fuerza para levantarme cuando he caído

A todos esos seres que nos enseñan tanto, con su sufrimiento y espíritu de lucha, que nos acompañan en todo momento. Los pacientes, personajes fundamentales.

A mi estimado Dr. Eduardo Mateos García, hombre excepcional, al cual le agradezco en una forma muy especial su paciencia y su gran apoyo moral y académico.

A mi patrón a seguir Dr. Jesús Gaytan Martínez por su gran apoyo y enseñanza en todo momento y no permitir que renunciara a mis proyectos

A mi gran amiga la Dra. Palacios, mujer única, a la que quiero y admiro mucho

A mi querido maestro el Dr. Ernesto Alcántar Luna, por enseñarme el camino de la Medicina Interna, por su apoyo y consejos para intentar ser mejor cada día como médico y persona, los cuales me han servido en los momentos de desesperación y flaqueza

A mi maestra y gran amiga Dra. Claudia Reynoso von Drateln por su enseñanza, apoyo y disposición en todo momento, aun cuando no estoy cerca de ella.

A mis queridas amigas y maestras Laurita Javier y Maria del Rocío Ramírez (jefa Chio Laboratorio de Bacteriología) las cuales no solo me apoyaron en forma incondicional para la realización de este trabajo, el cual hubiera sido posible realizar sin su ayuda, sino también por la valiosa amistad que siempre me han brindado

A mi maestro el Dr. Muslin Schabib “El papá regañón de Infectología” por inculcarme el significado de la calidad humana y por su interés en la formación de los médicos

A mis grandes cómplices y amigas Sandra Siordia Zambrano, Gabriela López Navarro, Martina Aparicio Vargas, Maria Nora Ruiz Rodríguez, Marisol Cornejo y Beatriz Sánchez Corza por compartir conmigo alegrías, tristezas, triunfos, experiencias y permitirme formar parte de su vida en algún momento.

A mis grandes amigas y compañeras de residencia Dra. Maricela Valerio y Xochitl Torres por su apoyo y orientación en todo momento, por ayudarme a superar momentos de estrés y tristeza

Quiero agradecer también en una forma muy especial al Dr. Mauricio García Vázquez del servicio de Hematología por sus consejos y el gran apoyo e interés incondicional brindado a este trabajo.

A una persona que admiro y respeto mucho la Dra. Evelia Sánchez, la cual me brindo su apoyo y atención sin reservas

A mi compañera de especialidad y amiga Mayte Martínez Velázquez cómplice en todo momento

A todas las personas que laboran en el Hospital de Infectología y en el servicio de Hematología que me han brindado su ayuda, sonrisas, comentarios amables y de reflexión

Como olvidar a nuestra Jefa de Enseñanza Dra. Verónica Gaona Flores y a la titular de curso de Infectología Dra. Elena Urdez personas que me han demostrado que es importante luchar por lo que se quiere.

A TODOS HOY SOLO ME RESTA DECIRLES GRACIAS

ÍNDICE

I RESUMEN.	1-2
II ANTECEDENTES	3-10
III JUSTIFICACIÓN.	11
IV PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	12
V OBJETIVOS.	12
VI MATERIAL Y METODOS	13
A) Universo de trabajo.	13
B) Criterios de Inclusión.	13
C) Criterios de No inclusión.	13
D) Criterios de Eliminación	14
E) Variables.	14-16
F) Procedimiento	17-19
G) Diseño del estudio	20
H) Determinación de tamaño de muestra	20

I) Análisis Estadístico	20
J) Aspectos Éticos	20
K) Recursos financieros	21
L) Factibilidad	21
VII RESULTADOS	22-32
VIII DISCUSIÓN	33-40
IX CONCLUSIONES	41
X REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	42-48
XI ANEXOS.	49
1 Hoja de recolección de datos.	49
2 Consentimiento informado	50
3 Cronograma de actividades	51

I. RESUMEN

DATOS MICROBIOLÓGICOS EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.

Antecedentes: Se considera que en 50% de los pacientes neutropénicos con fiebre la causa es una infección potencialmente grave, razón que justifica el inicio de tratamiento antimicrobiano que aunque se conoce como empírico, se basa en la epidemiología microbiana de cada unidad hospitalaria.

Objetivo: Conocer los microorganismos más frecuentes en los pacientes con fiebre y neutropenia y la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos

Métodos: El estudio se realizó en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional La Raza del IMSS. Se incluyeron pacientes con neoplasia hematológica y trasplante de médula ósea en el momento que presentaron fiebre acompañada de neutropenia secundaria a quimioterapia. Durante un periodo comprendido del 01 de Marzo del 2006 al 31 Agosto del 2006. Se realizaron los cultivos pertinentes previo al inicio del tratamiento antimicrobiano empírico. A todos los microorganismos identificados como patógenos se les efectuaron pruebas de susceptibilidad *in vitro*. El análisis estadístico de los datos se realizó por medio de descripción de frecuencias, desviación estándar y valor mínimo y máximo de cada dato. Las diferencias entre proporciones se estimaron por medio de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Resultados: En el presente estudio se incluyeron 85 pacientes El promedio de edad fue de 33 años (DE ± 16). Los diagnósticos de fondo fueron; leucemia linfoblástica aguda (31/85, 36.5%), leucemia mieloblástica aguda (30/85, 35.3%), leucemia bifenotípica aguda (4/85, 4.7%), trasplante autólogo de médula ósea (9/85, 10.6%), trasplante alogénico de médula ósea (7/85, 8.2%), linfoma no Hodgkin (2/85, 2.4%), mieloma múltiple (1/85, 1.2%) y linfoma de sistema nervioso central (1/85, 1.2%).

El número de neutrófilos osciló entre cero células/ μl (21%) y 470 células/ μl (1.2%). Cuarenta por ciento (34/85) de los casos presentó mucositis orofaríngea secundaria a quimioterapia, con predominio del grado IV. Se realizaron 189 hemocultivos en 48 pacientes de los cuales 97 fueron positivos (51%). El microorganismo reportado con mayor frecuencia fue *S. epidermidis* (54.17%), en segundo lugar *Escherichia coli* (12.5%). La bacteriemia primaria fue la causa más frecuente de fiebre (52%), seguida por infecciones asociadas a catéter intravascular (30%), neumonía (10%) e infección de tejidos blandos (8%). Los patrones de susceptibilidad bacteriana a los antibióticos mostraron que *S. epidermidis* tiene un índice alto de resistencia a oxacilina con MIC $>8\mu\text{/ml}$, así como a la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol (TMP SMX) y ciprofloxacina en el 80% de los casos con MIC de $160\mu\text{/ml}$ y $>4\mu\text{/ml}$, respectivamente. El 100% de las cepas fueron sensible a vancomicina. *Escherichia coli* fue resistente a ceftazidima en 50% de los casos, con MIC promedio de $16\mu\text{/ml}$ y resistente a TMP SMX en 83% con MIC $>160\mu\text{/ml}$. Las cepas de *K. pneumoniae* fueron resistentes a TMP SMX en 83% de los casos y resistente a cefalosporinas y aminoglucósidos en 33%.

Conclusiones: La información obtenida de este estudio, así como de otros realizados en el mismo servicio refuerza la necesidad de establecer una vigilancia epidemiológica continua que pueda aportar información continua sobre la modificación del patrón microbiológico y la susceptibilidad a antimicrobianos. .

II. ANTECEDENTES

En las últimas décadas se han producido avances importantes en la terapéutica de las enfermedades malignas, tanto de órganos sólidos como hematológicas, progreso que ha logrado disminuir en forma importante la

morbi-mortalidad. Sin embargo, este tipo de terapéutica se asocia con alteraciones importantes en el sistema inmune, de las cuales, la más importante es la neutropenia, factor que incrementa la susceptibilidad a infecciones particularmente bacterianas y fúngicas, y con menor frecuencia las causadas por virus y protozoarios. El riesgo de desarrollar fiebre o infección debida a quimioterapia varía de 40% a 70%. El factor de riesgo más importante es el grado y duración de la neutropenia, así como el número de neutrófilos circulantes. (1,3-5)

La hospitalización inmediata de los pacientes con fiebre y neutropenia es fundamental para iniciar tratamiento antimicrobiano por vía parenteral, en forma empírica y de acuerdo a la epidemiología microbiana local. La justificación para esta estrategia se fundamenta en que los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad no son lo suficientemente rápidos, sensibles o específicos, para identificar o excluir la causa microbiológica de un evento febril durante un episodio de neutropenia inducida por quimioterapia, el cual puede ser la primera o única manifestación de un proceso infeccioso grave o incluso mortal. (1-6)

La indicación de tratamiento empírico se debe considerar en un paciente en el que se registra una temperatura bucal igual o mayor a 38.3°C en una sola medición o temperatura igual o mayor a 38°C con persistencia mayor de una hora, acompañada de un número de neutrófilos menor de 500 células/mm³ o una cuenta de 1,000 células/mm³ en quienes se espera el descenso rápido y menor a 500 células/mm³. La duración de la neutropenia es también un determinante importante para el desarrollo de un proceso infeccioso, de manera que si el episodio de neutropenia tiene duración mayor a 10 días, el riesgo de una infección grave es aun mayor. (3,6)

Se considera que en 50% de los pacientes con fiebre y neutropenia la causa es una infección, la cual en la mayoría de los casos no produce manifestaciones clínicas. Se ha estimado que 20% de los pacientes con neutrófilos menores de 100 células/mm³ desarrolla episodios de bacteriemia. El tipo y localización de la infección, así como los microorganismos involucrados, están determinados por el estado médico del paciente, enfermedades subyacentes, enfermedad hematológica concomitante, tipo de quimioterapia, exposición pasada y presente a diferentes microorganismos, manipulación iatrógena (catéteres intravenosos y vesicales), equipo respiratorio y utilización de antibióticos de amplio espectro. (8-10)

Hasta finales de la década de los 80, los gérmenes causantes de los episodios de bacteriemia eran en su mayoría gram negativos, sin embargo en la actualidad las bacterias aisladas en pacientes con cáncer y neutropenia corresponden con mayor frecuencia a cocos aeróbicos gram positivos, una proporción de 60%-70% corresponde a *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Streptococcus pneumoniae* y el resto son bacilos gram negativos como *Escherichia coli*, otras *Enterobacteriaceas* y *Pseudomonas aeruginosa* (7,9,10,17)

En México, Gaytán y cols., informaron los hallazgos microbiológicos en 120 episodios consecutivos de fiebre y neutropenia en pacientes con neoplasia hematológica, en el cual la bacteriemia primaria fue la causa más frecuente de fiebre (57%), seguida por infecciones asociadas a catéter intravascular (17%) e infección de tejidos blandos (15%). *Escherichia coli* fue el agente aislado con mayor frecuencia en los episodios de bacteriemia primaria (33%), en segundo lugar *Staphylococcus coagulasa negativo* (29%) y *Klebsiella oxytoca* (6%). La infección por hongos se presentó con menor frecuencia (4%). (11)

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON DESARROLLO DE INFECCIÓN

La investigación de la historia de infecciones previas es importante en la evaluación inicial del paciente, aun cuando cada nuevo episodio febril deba tomarse como un cuadro independiente. Ejemplos de la importancia de conocer los antecedentes son las infecciones causadas por agentes como *Candida* o *Aspergillus*, las cuales tienen una tasa de recurrencia de 52% en ausencia de profilaxis específica. La infección causada por virus del herpes simple con evidencia serológica recurre en 85% de los pacientes con trasplante de médula ósea y en 40% de los sujetos con leucemia.

Los casos seropositivos para citomegalovirus (CMV) tienen una tasa de infección cercana a 70%. En estos casos conocer la historia clínica es útil en la detección temprana de manifestaciones de enfermedad. (13,15,16)

También es importante conocer la exposición a agentes patógenos tanto en la comunidad como en el hospital. Las construcciones recientes se han identificado como factores de riesgo independientes para infecciones invasivas por *Aspergillus*, (formación de aerosoles con esporas), Zigomicetos y brotes hospitalarios por *Legionella* (contaminación de ductos de aire). (15-20,23)

Los datos de la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia se basan principalmente en episodios de bacteriemia documentadas por medio de hemocultivos, ya que la bacteriemia es la fuente más común de las infecciones. Sin embargo, otros sitios de infección se localizan en el tracto respiratorio (neumonía), vías urinarias, piel y anexos (infección perianal) y tracto gastrointestinal (enterocolitis neutropénica), todos ellos se asocian con morbilidad elevada. (19)

Las bacterias son los agentes involucrados con mayor frecuencia en las infecciones de los pacientes con neutropenia y estas se dividen en tres categorías:

- I. **Bacterias convencionales**, similares a las que causan enfermedad en individuos inmunocompetentes.
- II. **Varias especies de micobacterias.**
- III. **Bacterias oportunistas**, como *Nocardia* o *Listeria*..

La infección hematógena causada por bacterias convencionales, en ausencia de un sitio específico de infección, es característica de la neutropenia severa inducida por quimioterapia, cuando los neutrófilos son menores de 100 mm^3 y cuando el descenso del número de granulocitos es rápido, las bacterias implicadas con mayor frecuencia pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas aeruginosa*, seguidas por gram positivos como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium* y *Corynebacterium*. (8,17,21)

Por lo tanto, la terapia empírica empleada se fundamenta en la identificación histórica de microorganismos provenientes de muestras de pacientes con fiebre y neutropenia en un centro hospitalario determinado. Un ejemplo de ello son los hospitales en los que la prevalencia de *Staphylococcus* coagulasa-negativo resistente a meticilina es mayor de 70%, *S. aureus* resistente a meticilina (50%), *Enterococcus* resistente a vancomicina (>30%), *Streptococcus viridans* y *Streptococcus pneumoniae* no susceptibles a penicilina (50%-60%), la conducta terapéutica está dirigida a estos gérmenes resistentes.

También se ha observado incremento de gram positivos con resistencia intrínseca a vancomicina (MIC >32 $\mu\text{g/ml}$) como *Leuconostoc spp*, *Lactobacillus spp* y *Pediococcus spp*, así como resistencia de *E. coli* y *P. aeruginosa* a ciprofloxacina, principalmente en pacientes que han recibido profilaxis con fluoroquinolonas. (16,19)

Alteración de las barreras físicas

Factores como la disrupción de barreras mucosas, daño citotóxico por la quimioterapia, monocitopenia, linfopenia, infiltración tisular, estasis leucocitaria, y la presencia de catéteres (vía de entrada más frecuente) se relacionan con el desarrollo de procesos infecciosos. Otro origen del daño a las barreras mucosas es la infección por el virus del herpes simple, considerado como el agente patógeno más común en este epitelio y que es sujeto de reactivación debido a los períodos prolongados de inmunosupresión, como los que se presentan en la terapia de inducción a la remisión en casos de leucemia aguda y posterior al trasplante de médula ósea, en los que también se desarrollan cuadros de mucositis secundaria a la terapia citorreductiva. (15)

Quimioterapia e inmunosupresión

El esquema de quimioterapia empleado, particularmente los regímenes terapéuticos agresivos, guardan una estrecha relación con el agente causal de las infecciones, especialmente en el caso de los hongos. (15,19,23)

Uso de antibióticos y profilaxis antimicrobiana

El uso prolongado, y muchas veces inapropiado, de antibióticos de amplio espectro con fines terapéuticos y profilácticos induce selección de microbiota y favorece las micosis y bacteriemias con agentes multirresistentes. Por ejemplo, el uso de fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos se asocia con aumento de la resistencia en *Staphylococcus*, *Streptococcus* y anaerobios. En la neutropenia grave, el uso de antibióticos de espectro específico contra gram positivos se asocia con superinfección por bacilos gram negativos.

El empleo de antifúngicos, como fluconazol, en forma profiláctica, ha sido de utilidad para impedir el desarrollo de infecciones micóticas en sujetos

inmunocomprometidos, sin embargo, su empleo induce la selección de cepas de *Candida* no *albicans* como *C. kruzei* y *C. glabrata*, que son intrínsecamente resistentes a azoles.(23)

Los accesos vasculares y la nutrición parenteral

La nutrición parenteral y la presencia de catéteres endovasculares a largo plazo son pilares del tratamiento de los pacientes con cáncer, sin embargo, ambos dispositivos elevan el riesgo de infección, especialmente durante los eventos de neutropenia.

La permanencia de catéteres vasculares produce pérdida de la solución de continuidad de las barreras físicas, son cuerpos extraños que anidan microorganismos y con frecuencia son factores de riesgo para el desarrollo de procesos infecciosos que se manifiestan por fenómenos inflamatorios locales en el sitio de entrada o sistémicos como la bacteriemia relacionada con el catéter. *Staphylococcus* coagulasa negativo y *Staphylococcus aureus* son los agentes más comunes en las infecciones cuyo sitio de origen son los catéteres vasculares y responden, en la mayoría de los casos, al tratamiento antimicrobiano parenteral, sin necesidad de retirar el catéter. Sin embargo, en ocasiones es obligado su retiro para la resolución del proceso infeccioso. Por ejemplo, la infección del túnel establecida, recurrencia o ausencia de respuesta 72 horas posteriores al inicio de la terapia antimicrobiana adecuada y datos de embolismo séptico e hipotensión arterial.

Otras indicaciones de retiro del catéter son bacteriemia por *Bacillus spp*, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *C. jeikeium*, *Enterococcus* vancomicina-resistente, *Candida spp* y *Acinetobacter spp*, en las cuales se ha reportado una respuesta mínima o nula al tratamiento antimicrobiano

La nutrición parenteral total (lípidos y azúcares) aumenta la prevalencia de colonización por hongos y el desarrollo de infecciones fúngicas, particularmente las causadas por los géneros *Candida* y *Malassezia*. (16,20,21,23,)

los aspectos importantes a considerar para el tratamiento de la neutropenia febril es la prevalencia de los distintos patógenos y sus patrones de susceptibilidad

La selección del régimen antimicrobiano inicial debe individualizarse en cada centro hospitalario y debe fundamentarse en el tipo, frecuencia y patrón de susceptibilidad de los diferentes aislamientos microbianos. (28)

Los regímenes utilizados con mayor frecuencia son la combinación de un beta-láctamico de amplio espectro más un aminoglucósido, con una eficacia aproximada del 85%, explicada por su sinergia y menor posibilidad de resistencia bacteriana. También se han obtenido buenos resultados con la combinación de dos beta-lactámicos o monoterapia con cefalosporinas de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepime), un carbapenem (imipenem cilastatina o meropenem), o una ureidopenicilina más un inhibidor de betalactamasas (Piperacilina/tazobactam). (26-30)

El tratamiento con ceftazidima tiene el inconveniente de pobre actividad contra cocos grampositivos en particular contra microorganismos como *Staphylococcus* coagulasa-negativos y *Enterococcus*, su actividad variable contra *Enterobacter spp* y *Pseudomonas spp*, así como el incremento en resistencia bacteriana (28,32,37)

III JUSTIFICACIÓN

La introducción de esquemas de quimioterapia más agresivos para el tratamiento de cáncer hematológico y la introducción del trasplante de médula ósea como parte del tratamiento de estas enfermedades, han traído consigo un aumento importante, no sólo en la frecuencia y gravedad de las infecciones en este grupo de enfermos, sino que también ha modificado el espectro de los agentes que conforman la etiología de estos procesos infecciosos, de tal manera que los microorganismos observados en las últimas décadas ha sufrido cambios importantes relacionados con la quimioterapia utilizada, el tipo de enfermedad, el uso de catéteres y los antimicrobianos utilizados con fines profilácticos o terapéuticos. Por lo tanto, los esquemas de tratamiento empíricos deben adaptarse a la modificación de estos factores.

Para lograr este objetivo es necesario conocer la frecuencia de presentación de los patógenos que predominan en las instituciones que se dedican a la atención de este tipo de pacientes. Por tanto es imprescindible identificar género y especie de los agentes microbianos implicados en las infecciones de pacientes con fiebre y neutropenia, así como la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos empleados con mayor frecuencia en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

IV. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- 1) ¿Cuáles son los microorganismos identificados con mayor frecuencia en pacientes con fiebre y neutropenia?
- 2) ¿Cuál es la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos empleados en los pacientes con fiebre y neutropenia?

V. OBJETIVOS

- 1) Conocer los microorganismos más frecuentes en todos los pacientes con fiebre y neutropenia hospitalizados en el servicio de Hematología.
- 2) Conocer la prevalencia de resistencia a los antimicrobianos empleados en las bacterias aisladas de pacientes con fiebre y neutropenia en el servicio de Hematología.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A) UNIVERSO DE TRABAJO

En el presente estudio se incluyeron 85 pacientes adultos hospitalizados en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de neoplasia hematológica o trasplante de medula ósea. Los pacientes fueron seleccionados para ingresar al estudio en el momento que presentaron neutropenia secundaria a quimioterapia acompañada de fiebre, se les realizó historia clínica y se obtuvieron muestras para cultivo previo a la administración de tratamiento antimicrobiano empírico. Los especímenes clínicos fueron procesados en el laboratorio clínico del Hospital de Infectología.

B) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes mayores de 15 años.
2. Masculinos o femeninos.
3. Hospitalizados en el servicio de Hematología con diagnóstico de trasplante de medula ósea, leucemia o linfoma. (inicial o recaída)
4. Tratados con cualquier esquema de quimioterapia con fiebre y neutropenia moderada o severa secundaria

C) CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Pacientes con anemia aplásica
2. Con neutropenia sin fiebre.
3. Con fiebre sin neutropenia.
4. Con neutropenia leve.

D) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes en los que se identificó una causa no infecciosa de la fiebre.

E) DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

1) Fiebre: temperatura axilar igual o mayor a 38.3°C o temperatura de 38 °C con persistencia mayor a una hora no atribuible a causas no infecciosas (transfusión, fármacos o enfermedad de base).

2) Neutropenia: número absoluto de neutrófilos menor de 500 células/ μ l o una cuenta menor de 1,000 células/ μ l con una declinación predecible y rápida menor a 500 células/ μ l en 24 a 48 horas.

3) Infección con aislamiento microbiológico: se refiere a los casos con evidencia microbiológica en muestras de sangre, médula ósea, orina o exudados.

4) Infección clínica: se refiere a los casos con datos clínicos que sugieren un proceso infeccioso sin aislamiento microbiológico (celulitis, mucositis, neumonía y gingivitis).

5) Fiebre de origen no determinado: son aquellos casos con fiebre sin datos clínicos o microbiológicos de infección, después de 72 horas de su inclusión en el estudio.

6) Bacteriemia: son aquellos casos con un proceso infeccioso documentado por medio de hemocultivos.

7) Bacteriemia Primaria: son los casos en los que se desconoce el foco o puerta de entrada del proceso infeccioso.

8) Bacteriemia Secundaria: son los casos secundarios a un foco infeccioso identificado.

9) Bacteriemia asociada a catéter: presencia de 15 o más ufc en cultivo semicuantitativo del segmento distal del catéter y aislamiento del mismo microorganismo en los hemocultivos extraídos por venas periféricas.

10) Infección asociada a catéter endovascular: son aquellos casos con presencia de 15 o más ufc en el cultivo semicuantitativo de la punta del catéter, que es responsable de una infección local o general. La infección local puede manifestarse por la presencia de pus en el punto de inserción del catéter en la piel, inflamación cutánea o subcutánea, celulitis, trombosis venosa o tromboflebitis infecciosa. La infección general puede presentar signos menores (fiebre con o sin escalofríos y leucocitos) y mayores (síndrome séptico con o sin choque). Todos estos signos pueden asociarse o no a un hemocultivo positivo. Y por el contrario un hemocultivo positivo puede existir sin que estos signos estén presentes.

11) Mucositis: la presencia de eritema y ulceraciones de la mucosa oral por efecto secundario al tratamiento con algunos agentes quimioterápicos (44).

Clasificación de grados de mucositis de Capizzi y cols:

Grado I : Eritema de la mucosa oral.

Grado II : Pequeñas ulceraciones aisladas.

Grado III: Ulceraciones confluentes que cubren más del 25% de la mucosa oral

Grado IV: Ulceraciones hemorrágicas.

Agentes quimioterápicos que propician el desarrollo de mucositis.

Actinomicina-D (ACT-D)	Severa
Adriamicina (ADM)	Severa

L- asparraginasa	Leve
Bleomicina (BLM)	Moderada
Citarabina (Ara-C)	Moderada
Daunorrubicina (DNM)	Moderada
Epirubicina (4-Epi)	Moderada
Etopósido (VP-16)	Moderada
5-fluorouracilo (5-Fu)	Severa
Carboplatino (CBP) /ciclofosfamida (CTX)	Ocasional

12) Neumonía: son aquellos casos con datos clínicos de proceso infeccioso a nivel de tracto respiratorio (tos, dolor torácico, estertores) los cuales pueden ser discretos y se acompañan de una radiografía de tórax con infiltrado pulmonar (localizado, intersticial difuso, alveolar difuso, cavitación).

13) Abscesos anorrectales: son aquellos casos que presentan fiebre y dolor anal, con o sin lesiones bien delimitadas con fluctuación (abscesos) o induraciones no fluctuantes (celulitis).

F) PROCEDIMIENTOS

Cuando existió sospecha en un paciente de algún proceso infeccioso, se efectuó su evaluación clínica y se procedió a tomar especímenes para documentar o descartar éste.

A continuación se enlistan los principales procedimientos efectuados a los pacientes.

- 1) Se cuantificó la temperatura axilar
- 2) Se realizó conteo de neutrófilos circulantes por medio del Coulter o cell-Dy-n 3000 y se reviso la muestra por un hematólogo adscrito al servicio.

3 Se tomó por lo menos una muestra para hemocultivo en el momento en que el paciente presentó un episodio de fiebre y antes de recibir algún esquema antimicrobiano empírico. Para la toma de éste se colocó una ligadura, se palpó la vena ingurgitada y se realizó asepsia y antisepsia con jabón, alcohol al 70% e isodine, dejándose durante un minuto, posteriormente con técnica estéril se procedió a extraer de 15 a 20 ml de sangre venosa de ambos brazos y una muestra de sangre a través del catéter vascular. Las muestras fueron depositadas en un medio para cultivo de aerobios (Bact-Alert BioMérieux. INC., Durham, NC 27704), el cual se colocó a 37°C en el sistema automatizado Bact-Alert 3D. Diariamente, durante un período máximo de siete días se revisó el registro gráfico automatizado para verificar la existencia de desarrollo microbiano. Una vez que se documentó crecimiento bacteriano, se realizó la identificación preliminar por medio de tinción de Gram y posteriormente se sembró en medios específicos de acuerdo a la sospecha microbiológica.

4) Para la toma de mielocultivo se efectuó asepsia y antisepsia de la región elegida (cresta iliaca), se extrajo una muestra de 10 a 15 ml de médula ósea, la cual se repartió en un medio para cultivo de aerobios (Bact-Alert BioMérieux. INC., Durham, NC 27704), en medio de Saboraud y en medio de Löwestein-Jensen. Estos fueron colocados a 37°C en una estufa estándar o en el sistema automatizado específico. Todos los días se revisó el registro para verificar el desarrollo microbiano durante un período máximo de siete días para los medios de cultivo para bacterias, de 30 a 45 días para los medios de cultivo para hongos y de 60 a 90 días para los medios de cultivo para micobacterias. Una vez que se estableció la presencia de desarrollo microbiano se realizó la identificación preliminar con las tinciones correspondientes (Gram, Ziehl-Neelsen y Giemsa). Posteriormente, se sembró en medios específicos de acuerdo al género y especie sospechado.

5) Para cultivar la punta de un catéter venoso central se realizó asepsia y antisepsia del área, se tomaron muestras para hemocultivos a través de cada lumen del catéter. En caso necesario se retiró el catéter y se colocaron

tres centímetros de la porción distal (punta) en medio de transporte tipo Stuart para realizar la siembra en agar sangre y agar chocolate empleando la técnica de rodamiento (técnica de Maki). Después el catéter se colocó en medio de infusión cerebro-corazón (BHI) y se vigiló el desarrollo de microorganismos durante las primeras 72 horas. Posteriormente se realizó una evaluación semicuantitativa (método de Maki), de acuerdo a las unidades formadoras de colonias (UFC) en las placas de agar y la presencia de turbidez en el medio BHI, según los hallazgos se realizó la identificación preliminar con tinción de Gram y se sembró en los medios de cultivos específicos (24)

6) Para la toma del cultivo de esputo se solicitó al paciente la remoción de prótesis dentales, cepillado de encías y lengua, se indicó proporcionar la primera expectoración de la mañana con supervisión directa durante la colección. Esta muestra se colocó en un recipiente estéril para su siembra ulterior en medios de cultivo para bacterias y hongos.

7) La toma de coprocultivo y coproparasitoscópico se efectuó en los pacientes que presentaron fiebre acompañada de evacuaciones aumentadas en frecuencia y con consistencia reducida persistente, se recabaron tres muestras de materia fecal para búsqueda seriada de oportunistas y otros patógenos

8) Se consideró patógeno cualquier microorganismo aislado, excepto cuando se identificó *Staphylococcus* coagulasa negativo, situación en la que fue requerido el mismo resultado en dos o más hemocultivos.

9) Se obtuvieron otras muestras para estudio bacteriológico de cualquier sitio sugestivo de proceso infeccioso en el día cero de terapia empírica.

10) Se efectuaron pruebas de susceptibilidad *in vitro* a todos los microorganismos identificaados como patógenos a través del sistema automatizado Bact-Alert 3D. que cuantificó la concentración mínima inhibitoria de los antimicrobianos. También se realizaron pruebas de susceptibilidad para piperacilina-tazobactam en medio de Mueller-Hinton por el método de difusión en disco (Kirby- Bauer) para cocos aeróbicos gram

positivos, porque este fármaco no se encuentra disponible en el sistema de tarjetas. Se catalogo como una cepa sensible cuando el diámetro del halo fue igual o mayor 18 mm y como resistentes a aquellas con un halo menor de 17 mm. (30-32,35,39).

G) DISEÑO DEL ESTUDIO:

Tipo de estudio: clínico y epidemiológico.

Diseño: transversal y de prevalencia.

H) DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

No se requirió cálculo del tamaño de la muestra, porque se incluyeron a todos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión durante el período en que se efectuó el estudio

I) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se efectuó una vez capturada la totalidad de la información, se realizó descripción de frecuencias (proporciones), desviación estándar y valor mínimo y máximo de cada dato. Las diferencias entre proporciones se estimaron a través de la prueba de Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher.

J) ASPECTOS ÉTICOS

El estudio es categoría III de acuerdo al reglamento en materia de investigación para la salud de la Ley General de Salud y se apega a la declaración de Helsinki de 1973 modificada en Tokio en 1983 (investigación médica combinada con atención profesional: e investigación clínica) por lo que se sometió a revisión por el comité de investigación y ética del HICMNR del IMSS y se proporcionó el consentimiento informado que es requerido para todo paciente que ingresa a esta institución, considerando que los procedimientos realizados son necesarios para el estudio de este tipo de pacientes.

El estudio se llevó a cabo con la participación de especialistas en Hematología e Infectología con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemias agudas, linfomas y pacientes con trasplante de médula ósea que presentaron neutropenia y fiebre.

K) RECURSOS FINANCIEROS

Propios de los servicios participantes.

L) FACTIBILIDAD

El presente proyecto se consideró factible desde su planteamiento inicial, debido a que la sede del estudio cuenta con los recursos materiales y humanos para llevarlo a cabo, ya que son propios de la atención integral de este tipo de pacientes.

VII RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 85 pacientes con fiebre y neutropenia secundaria a la quimioterapia antineoplásica. El promedio de edad fue de 33 años (DE ± 16) con mínima de 16 (11.8%) y máxima de 83 (1.2%). Los diagnósticos de la enfermedad neoplásica fueron los siguientes, leucemia linfoblástica aguda (31/85, 36.5%), leucemia mieloblástica aguda (30/85, 35.3%), leucemia bifenotípica aguda (4/85, 4.7%), trasplante autólogo de médula ósea (9/85, 10.6%), trasplante alogénico de médula ósea (7/85, 8.2%), linfoma no Hodgkin (2/85, 2.4%), mieloma múltiple (1/85, 1.2%) y linfoma de sistema nervioso central (1/85, 1.2%).

El número de neutrófilos osciló entre cero células/ μl (21%) y 470 células/ μl (1.2%) con una media de 120 células/ μl . Los esquemas de quimioterapia empleados con mayor frecuencia fueron citarabina más idarrubicina (27/85, 31.8%), citarabina más mitoxantrona (10/85, 11.8%), citarabina más etopósido más idarrubicina (10/85, 3.5%), esquema HCVAD (ciclofosfamida más vincristina más doxorubicina más dexametasona / alternando metotrexate más citarabina) (17/85, 20%). Los esquemas de acondicionamiento para trasplante de médula ósea se aplicaron de acuerdo al tipo de patología hematológica, aquellos con leucemia mieloblástica y leucemia linfocítica recibieron busulfán más ciclofosfamida y a los pacientes con linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin se les aplicó carmustina más etopósido más citarabina (16/85, 18.8%). (Cuadro 1)

Cuarenta por ciento (34/85) de los casos presentó mucositis orofaríngea secundaria a quimioterapia, con predominio de mucositis grado IV.

Cuadro 1. Características de 85 pacientes con fiebre y neutropenia.

Edad en años	n (%)
16-30	42 (49.5)
31-50	29 (34.1)
51-83	14 (16.4)
Sexo H/ M n (%)	60 (70.6) / 25 (29.4)
Diagnóstico hematológico n (%)	
LLA	31 (36.5)
LMA	30 (35.3)
TMO autólogo	9 (10.6)
TMO alogénico	7 (8.2)
LNH	2 (2.4)
Leucemia aguda bifenotípica	4 (4.7)
Mieloma múltiple	1 (1.2)
Linfoma de Sistema Nervioso Central	1(1.2)
Esquemas de quimioterapia n (%)	
Citarabina /Idarrubicina	27 (31.8)
Citarabina /Mitoxantrona	10 (11.8)
Citarabina/Etopósido/Idarrubicina	3 (3.5)
HCVAD ²	17 (20)
Acondicionamiento trasplante	16 (18.8)
Otros ³	12 (14.1)
Neutrófilos n (%)	
<100	53 (62.4)
100-499	32 (37.6)

LMA LMA(leucemia mieloblástica aguda), LLA (leucemia linfoblástica aguda), TMO (trasplante de medula ósea), LNH (linfoma no Hodgkin).¹ Trasplante de médula ósea

² Esquema de dos fases. La primera consta de ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona, y la segunda fase metotrexate y citarabina. ³ Mieloma múltiple y Linfoma de Sistema Nervioso Central.

Se analizaron los esquemas de quimioterapia y se observó que el grado de neutropenia está condicionado por el esquema de quimioterapia, este hallazgo se mostró en los casos sometidos al esquema de acondicionamiento para trasplante de medula ósea, encontrando un conteo de neutrófilos menor de 100 μ /l en 93% (15) y un conteo entre 100-499 en 7% (1) ($p= 0.01$). (cuadro 2)

Cuadro 2. Número de neutrófilos de acuerdo al esquema de quimioterapia.

Esquema de quimioterapia	Neutrófilos / μ /l			*p
	<100	100-499	Total	
Citarabina / Idarrubicina	16	11	27	0.87
Citarabina / mitoxantrona	9	1	10	0.08
Citarabina / etopósido/ idarrubicina	3	0	3	0.28
TMO ¹	15	1	16	0.01
HCVAD ²	9	8	17	0.53
Otros ³	1	11	12	<0.001
Total	53	32	85	

* Chi cuadrada.

Los diagnósticos hematológicos de fondo cursaron con similar grado de neutropenia, y la persistencia de esta fue muy variable (figura 1)

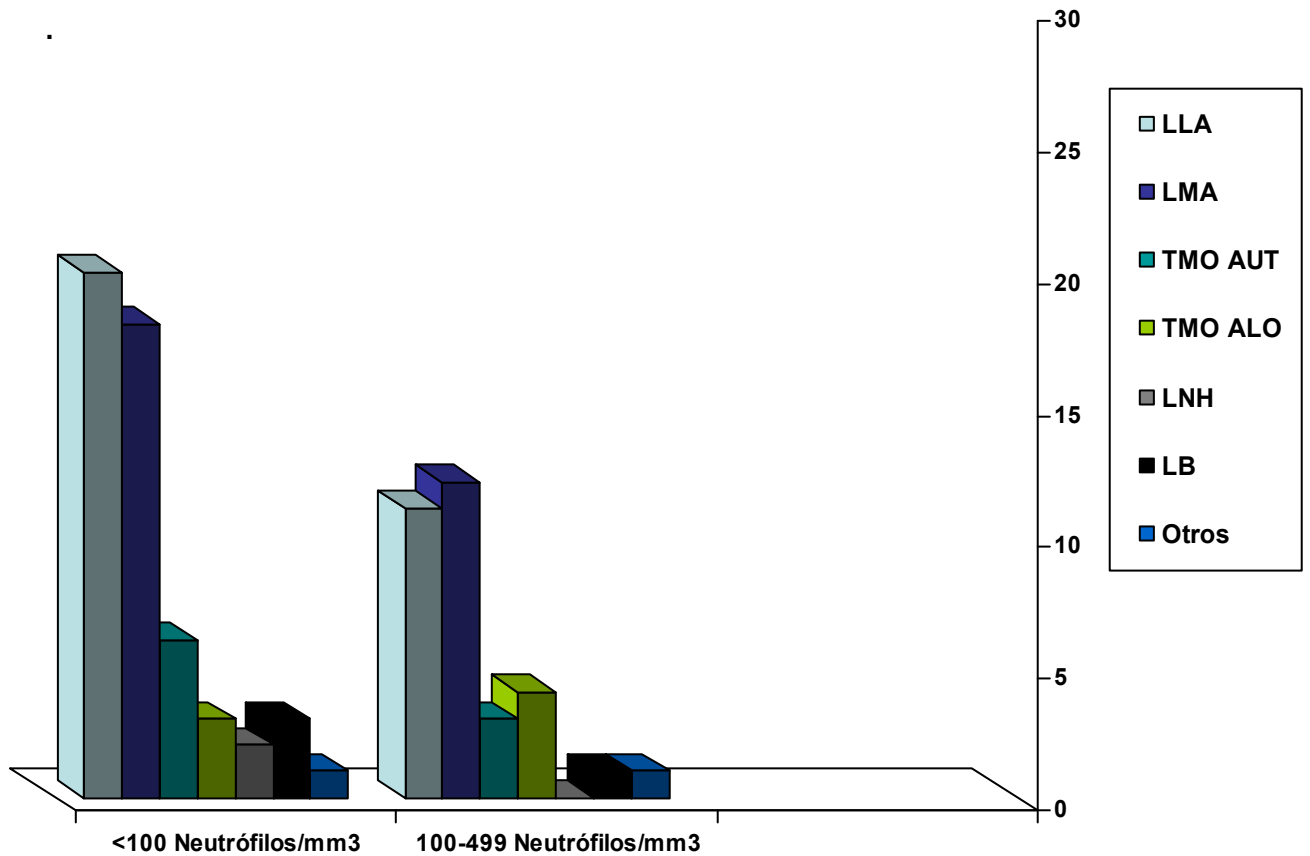


Figura 1 Distribución por frecuencias de diagnósticos hematológicos por grado de neutropenia

LLA (Leucemia linfoblástica aguda), LMA (leucemia mieloblástica aguda), TMO AUT (Trasplante de medula ósea autólogo), TMO ALO (Trasplante de medula ósea alogénico), LNH (Linfoma no Hodgkin), LB (leucemia bifenotípica), Otros (Mieloma múltiple y Linfoma Sistema Nervioso Central)

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron tratamiento antimicrobiano empírico de acuerdo a las normas del servicio de hematología, es decir, ceftazidima (a dosis de dos gramos cada ocho horas, por vía intravenosa) más amikacina (a dosis de un gramo cada 24 horas, por vía intravenosa). Estas dosis se ajustaron acorde a los resultados de la depuración de creatinina en orina de 24 horas.

A todos los pacientes se les tomó muestra para hemocultivo en el momento en que se documentó fiebre, con un total de 189, de los cuales 97 fueron positivos, (51%), y correspondieron a 48 pacientes del total de incluidos. El microorganismo reportado con mayor frecuencia fue *Staphylococcus epidermidis* 54.17% (26/97), en segundo lugar, se encontró *Escherichia coli* 12.5% (6/97). Otros microorganismos identificados en orden de frecuencia fueron *Staphylococcus aureus* 8.33% (4/97), *Enterococcus faecium* 6.25% (3/97), *Klebsiella pneumoniae* 6.25% (3/97), *Stenotrophomonas maltophilia* 6.25% (3/97) *Acinetobacter calcoaceticus* complejo *baumanni* 4.17% (2/97) y *Pseudomonas aeruginosa* 2.08% (1/97). (Figura 2)

Otros cultivos positivos fueron; punta de catéter (10/12 83.3%), y los microorganismos aislados fueron *Staphylococcus epidermidis* 40% (4/10), en segundo lugar, se encontró *Acinetobacter calcoaceticus* complejo *baumanni* 20% (2/10). Otros microorganismos identificados fueron *Staphylococcus aureus* 10% (1/10), *Enterococcus faecium* 10% (1/10), *Stenotrophomonas maltophilia* 10% (1/10) y *Pseudomonas aeruginosa* 10%(1/10).

También se realizaron cultivos de esputo, en total fueron 10 de los cuales solo dos resultaron positivos y los microorganismos aislados fueron *Klebsiella pneumonia* y *Staphylococcus aureus*,.

Se realizaron seis coproparasitoscópicos y coprocultivos realizados, todos fueron negativos.

Sólo a dos pacientes se les realizó mielocultivo, con resultados negativos

La bacteriemia primaria fue la causa más frecuente de fiebre (52%), seguida por infecciones asociadas a catéter intravascular (30%), neumonía (10%) e infección de tejidos blandos (8%) (absceso perianal)

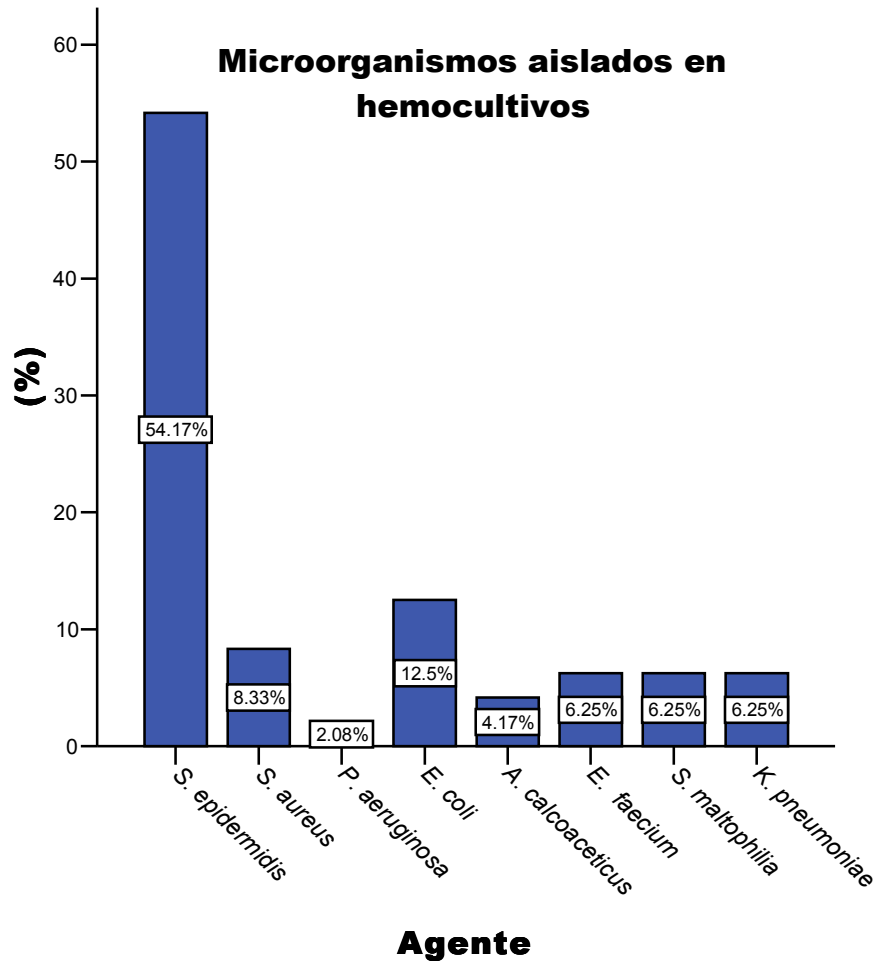


Figura 2 Proporción de bacterias aisladas en pacientes con fiebre y neutropenia.

No se observó diferencia estadística en el tipo y frecuencia de microorganismos aislados en los diferentes grados de neutropenia (cuadro 3).

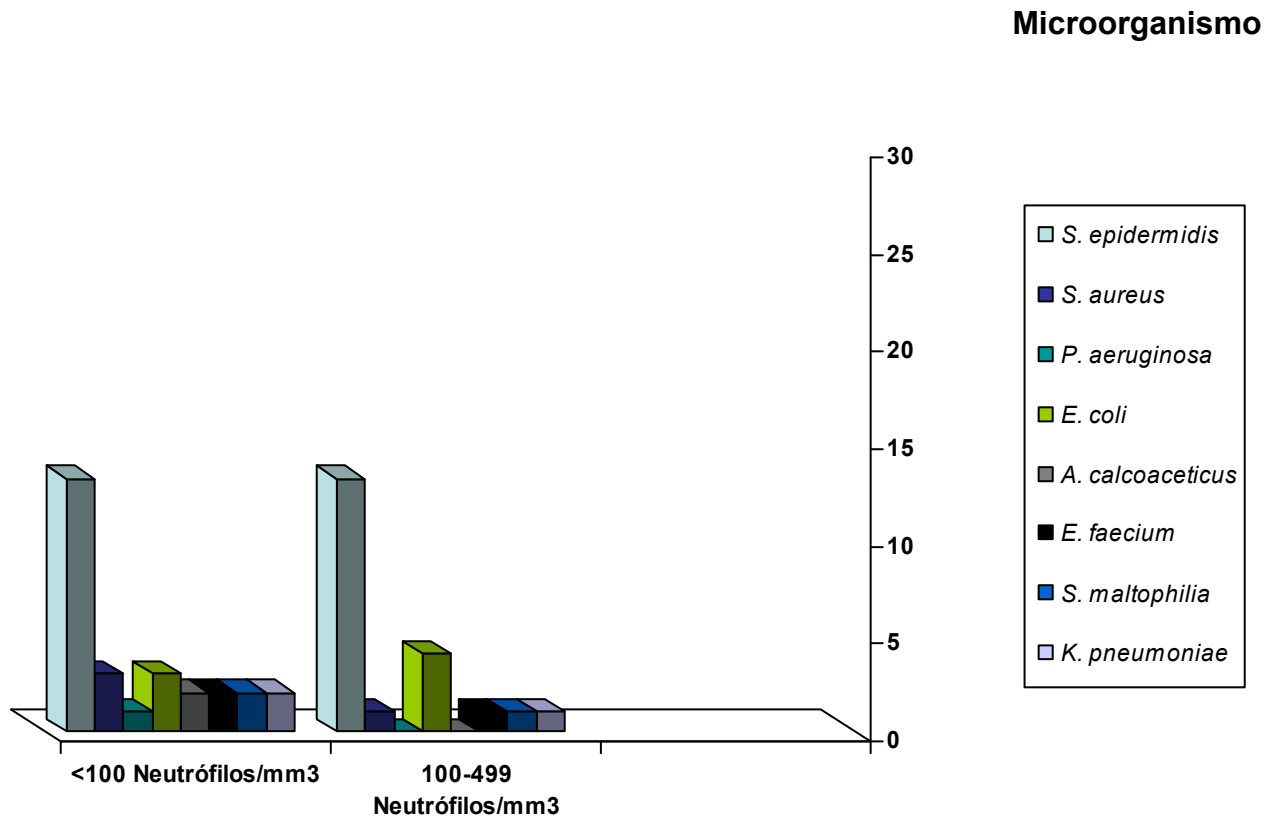


Figura 3 Distribución por frecuencia de bacterias de acuerdo al grado de neutropenia

Cuadro 3. Microorganismos aislados de acuerdo al número de neutrófilos.

Microorganismo	Neutrófilos		Total	p*
	<100	100-99		
<i>S. epidermidis</i>	13	13	26	0.18
<i>S. aureus</i>	3	1	4	0.99
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	0.99
<i>E. coli</i>	3	3	6	0.66
<i>A. calcoaceticus</i>	2	0	2	0.52
<i>E. faecium</i>	2	1	3	0.99
<i>S. maltophilia</i>	2	1	3	0.99
<i>K. pneumoniae</i>	2	1	3	0.99
Total	28	20	48	

* Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher.

Los patrones de susceptibilidad bacteriana a los antibióticos mostraron que *Staphylococcus epidermidis* tiene un índice alto de resistencia a oxacilina con MIC $>8\mu\text{ml}$, así como resistencia a la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol (TMP SMX) y ciprofloxacina en el 80% de los casos con MIC de $160\mu\text{ml}$ y $>4\mu\text{ml}$, respectivamente. Treinta y ocho por ciento de las cepas fue resistente a rifampicina y 100% fue sensible a vancomicina. (cuadro 4). Todas las cepas de *Enterococcus faecium* fueron resistentes al ser evaluadas con una prueba de sinergia, (susceptibilidad a la combinación de ampicilina con estreptomina)

Cuadro 4. Patrones de susceptibilidad de los microorganismos aeróbicos gram positivos (expresado como porcentaje de resistencia a los antibióticos evaluados).

Fármaco	<i>S. epidermidis</i> (%)	<i>S. aureus</i> (%)	<i>E. faecium</i> (%)
Oxacilina	88.5	75	100
Vancomicina	0	0	0
Rifampicina	38.5	25	100
TMP/SMX	80.8	50	100
Ciprofloxacina	80.8	75	100

TMP/SMX = trimetoprim con sulfametoxasol

Todas las cepas de *Enterococcus faecium* fueron resistentes a betalactámicos y aminoglucósidos y sensibles a glucopéptidos.

Las pruebas de susceptibilidad realizadas a las cepas de microorganismos gram negativos mostraron un índice alto de resistencia a los antibióticos. *E. coli* fue resistente a ceftazidima en 50% de los casos, con MIC promedio de 16 µ/ml y resistente a TMP SMX en 83% con MIC >160 µ/ml. Las cepas de *K. pneumoniae* fueron resistentes a TMP SMX en 83% de los casos, y resistente a cefalosporinas y aminoglucósidos en 33%. *Acinetobacter calcoaceticus* fue sensible a todos los antibioticos y *S. maltophilia* presento alto nivel de resistencia a TMP SMX con MIC >320 µ/ml. e imipenem con MIC >16 µ/ml (cuadro 5).

Cuadro 5. Patrones de susceptibilidad de los microorganismos aeróbicos gram negativos (expresado como porcentaje de resistencia a los antibióticos evaluados).

Fármaco	<i>E. coli</i> %	<i>K. pneumoniae</i> %	<i>P. aeruginosa</i> %	<i>A. calcoaceticus</i> %	<i>S. maltophilia</i> %
Amikacina	16.7	33.4	100	0	33.4
Ceftazidima	50	33.4	100	0	0
Cefepime	33.4	33.4	100	0	0
PIP-TZ	50	0	100	0	0
TMP/SMX	83.4	66.7	100	0	66.7
Ciprofloxacina	16.7	0		0	0
Imipenem	0	0	100	0	66.7

TMP/SMX = trimetoprim con sulfametoxazol, PIP-TZ = piperacilina con tazobactam

Todas las cepas de microorganismos gram positivos aeróbicos fueron sometidas a la prueba de susceptibilidad por difusión en disco para piperacilina / tazobactam (33) y se encontró que *Staphylococcus epidermidis* fue sensible en 84% (22/26), *Staphylococcus aureus* en 50% (2/4) y todas las cepas de *E. faecium* fueron resistentes

Microorganismos gram positivos aeróbicos sometidos a prueba de susceptibilidad por difusión con discos (Kirby Bauer)

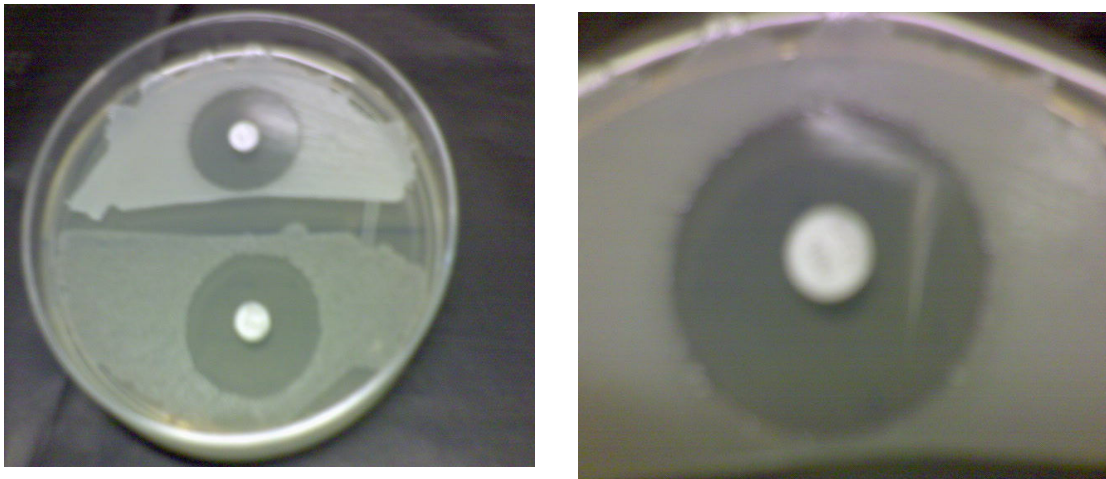


Figura 4. Halo de inhibición del desarrollo del microorganismo alrededor del disco de papel filtro impregnado con piperacilina/ tazobactam mostrando que la cepa es sensible a dicho fármaco ($\geq 18\text{mm}$)

VIII. DISCUSIÓN

La implementación de un tratamiento antimicrobiano precoz en los pacientes con cáncer que desarrollan un evento febril durante el periodo de neutropenia que usualmente sigue a la administración de un esquema de quimioterapia, tiene el objetivo de tratar oportunamente un proceso infeccioso potencialmente grave. (16) Esta conducta, denominada empírica, no tiene la implicación del empirismo terapéutico, como ocurre en el resto de la medicina, ya que se fundamenta en la identificación y conocimiento de la prevalencia de los gérmenes, así como los patrones de susceptibilidad de los microorganismos involucrados con mayor frecuencia en las infecciones en pacientes con enfermedades neoplásicas sujetos a los agresivos esquemas de tratamiento actuales.

Esta conducta empírica, se basa en datos epidemiológicos propios de cada unidad hospitalaria, los cuales se encuentran en constante evolución, misma que requiere la vigilancia epidemiológica constante, con reportes cotidianos. Sin embargo, en México la escasez de información sobre la etiología microbiana de las infecciones en pacientes con neutropenia y fiebre obliga a que la terapia antimicrobiana se establezca de acuerdo a criterios internacionales, con la enorme probabilidad de falla terapéutica que esta conducta conlleva. (11)

La información disponible en el país se basa en datos publicados en las décadas de los ochenta, noventa y el más reciente en el año 2000, los cuales pueden no reflejar la realidad actual de los sitios en los que fueron realizados y más aun, los datos pueden no ser extrapolables al resto de las unidades del país, que tienen grandes diferencias entre si. Uno de estos estudios, realizado por Paredes-Espinoza (42) en el Hospital Civil de Guadalajara, incluyó 26 pacientes con neoplasia hematológica y

neutropenia. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en 89 hemocultivos provenientes de estos pacientes fueron *Staphylococcus aureus* y diversas Enterobacterias. Sin embargo, este reporte adolece de deficiencias metodológicas, dado que no se especifica la frecuencia, género y especie del grupo de *Enterobacteriaceae*. Asimismo, no se informan los patrones de susceptibilidad de los microorganismos aislados. Por lo tanto, la probabilidad de establecer un esquema empírico exitoso con base a estos datos está sujeta al azar.

Un estudio más reciente fue el realizado por Volkow y cols, en el Instituto Nacional de Cancerología, en el cual se incluyeron 496 pacientes, de los cuales 25% (n= 114) tenían el diagnóstico de neoplasia hematológica y neutropenia. Los aislamientos microbiológicos en estos casos correspondieron a bacterias gram positivas en 75% de los pacientes y bacterias gram negativas en 25% de ellos. Sin embargo, estos hallazgos fueron obtenidos a partir de un estudio diseñado para la búsqueda de infecciones relacionadas a catéteres endovasculares, por lo que esta información es de poca utilidad para conocer los agentes involucrados en las infecciones en neutropénicos febriles.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social, se han realizado dos estudios en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, que han tenido el objetivo específico de conocer la prevalencia de los agentes bacterianos que participan en la génesis de la fiebre en pacientes neutropénicos y que posteriormente se identifican como procesos infecciosos. El primero de ellos (11) fue realizado en el año 1997 y publicado en el año 2000. Este artículo reporta 120 episodios consecutivos de fiebre y neutropenia en pacientes con neoplasia hematológica, en los que *Escherichia coli* fue el agente aislado con mayor frecuencia en los episodios de bacteriemia primaria (33%), seguido por *Staphylococcus coagulasa negativo* (29%) y *Klebsiella oxytoca* (6%). La infección por hongos se presentó con menor frecuencia (4%) y los agentes identificados fueron

Cryptococcus neoformans, *Candida tropicalis*, *Penicillium marneffe* y *Aspergillus fumigatus*.

El segundo estudio se realizó en el año 2001 (43) e incluyó 150 pacientes con 200 episodios consecutivos de fiebre y neutropenia reclutados durante un periodo de 12 meses. Los microorganismos identificados incluyeron bacterias gram positivas en 52% de los casos y gram negativos en 42%. Resultados adicionales de este estudio indican que el uso de corticoides formó parte de los esquemas de quimioterapia en 60 pacientes (30%) y su asociación con el aislamiento bacteriano fue estadísticamente significativo ($p=0.043$). En cuanto al padrón de susceptibilidad, se observó que 5% de las cepas de *Escherichia coli* fueron resistentes a fluoroquinolonas, mientras que entre los microorganismos gram positivos se documentaron cepas meticilino-resistentes en 8% de los casos, todas ellas sensibles a vancomicina.

El presente estudio se llevó a cabo en el mismo centro de hematología del Centro Médico Nacional La Raza, en el cual se efectuaron los dos estudios referidos previamente (11,43). Las muestras para estudio microbiológico se colectaron en el transcurso de seis meses durante el año 2006. Por esta razón, además de que se contó con una metodología similar, consideramos que los resultados pueden ser complementarios a los estudios realizados con anterioridad.

Entre los organismos gram positivos de mayor importancia clínica *Staphylococcus epidermidis* se identificó en 54% de los casos, *Staphylococcus aureus* en 8% y *Enterococcus faecium* correspondió a 6% de las bacterias aisladas. Cuando comparamos estos resultados con los reportes previos observamos que *S. epidermidis* ha aumentado su prevalencia, de 28% a 54% en un periodo de nueve años; aun cuando

Gaytán y cols., consideran a *S. epidermidis* en el mismo grupo a los estafilococos coagulasa negativo, es decir, en dicho estudio hubo una proporción no informada de cepas que no se identificaron hasta especie.

Una situación similar ocurre con *S. aureus*, que en el estudio de 1997, se presentó en 2%, mientras que nueve años después su prevalencia se incrementó cuatro veces hasta alcanzar 8% de las cepas aisladas. De la misma manera, *Enterococcus faecium* incrementó su presencia de 2% a 6%, es decir, un aumento de tres veces comparado con los resultados observados nueve años antes. Este aumento de la prevalencia puede ser atribuido a factores como el amplio uso de catéteres intravasculares, así como al tiempo de permanencia de este dispositivo, aunque el diseño del presente estudio no permite establecer factores de riesgo. Otro factor que puede ser relevante en infecciones causadas por gram positivos es la presencia de mucositis en 40% de los casos, la cual se atribuyó al uso de citarabina en prácticamente todos los esquemas de quimioterapia. (44).

En cuanto a los gram negativos, *E. coli* es el germen aislado con mayor frecuencia, en 12% de los casos, una prevalencia que disminuyó en 42% cuando se le compara con el estudio realizado en el mismo centro (11) nueve años atrás, que reportó una prevalencia de 21%. *Klebsiella pneumoniae*, experimentó un aumento de 200% con relación al reporte previo, de 2% en 1997 a 5% en el año 2006. De especial importancia es el hallazgo de *S. maltophilia* y *A. calcoaceticus*, ambos se encontraban ausentes en el reporte de Gaytán y cols., a diferencia de nuestro estudio en el que aparecen con una frecuencia de 6% y 4%, respectivamente. La importancia de estos microorganismos radica en que han sido identificados con relativa frecuencia en pacientes con enfermedades neoplásicas y aún más, el hallazgo de estos microorganismos es una indicación absoluta de retiro de los catéteres intravasculares. (16)

La reducción de la prevalencia de *E. coli* puede atribuirse al uso extendido de un esquema antimicrobiano que consiste en la combinación de ceftazidima más amikacina, una pauta de manejo cuya cobertura se encuentra restringida a gram negativos, particularmente a *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, a diferencia de reportes internacionales, Estados Unidos, Japón y Europa (45), en los que *Pseudomonas aeruginosa* es un germen prevalente en sus hospitales, nosotros sólo aislamos una cepa (2%) de este microorganismo, aunque multi-resistente, y en el reporte previo sólo se informó de dos aislamientos (5%).

La elevada prevalencia de microorganismos gram positivos (69%) y baja de gram negativos (31%) observadas en el presente estudio justifica la necesidad imperiosa de llevar a cabo un ajuste de antimicrobianos utilizados para el manejo empírico de estos pacientes, por un esquema que brinde cobertura contra gram positivos, por ejemplo, cefotaxima, cefepima, etc., particularmente en los casos que tengan factores predisponentes para infecciones por bacterias gram positivas, como son la presencia de mucositis y el uso de catéteres intravasculares por tiempo prolongado, además del antecedente del empleo profiláctico de ciprofloxacina. (16)

La comparación de los patrones de susceptibilidad entre el estudio realizado hace nueve años y el presente muestran que es necesario la identificación de factores que favorecen altos niveles de resistencia a los antimicrobianos, para poder diseñar esquemas de tratamiento empíricos con una cobertura dirigida. En dicho estudio, 90% de las cepas de *E. coli* aisladas fueron resistentes a TMP SMX (9), y 40% a ciprofloxacina (4). En el presente estudio encontramos una resistencia similar a TMP SMX 83% (5), sin embargo la resistencia a ciprofloxacina fue menor 16%, aunque la resistencia a cefalosporinas y aminoglucósidos fue mayor en nuestro estudio

50% y 16% respectivamente, en comparación con 20% y 10% en el estudio previo.

No es posible comparar el patrón de susceptibilidad de microorganismos como *A. calcoaceticus* y *S. maltophilia* con el estudio previo. Sin embargo, el reporte de nuestro estudio no concuerda con los patrones reportados en la literatura, considerando que *S. maltophilia* muestra resistencia intrínseca a todos los carbapenems y en nuestro estudio no se encontró resistencia a este tipo de antimicrobianos, y por el contrario se encontró un índice alto de resistencia a TMP SMX, este dato debe tomarse con reserva, ya que hasta la actualidad TMP SMX se considera uno de los antimicrobianos con mayor actividad terapéutica para este agente. Con respecto al patrón de susceptibilidad de las cepas de *A. calcoaceticus*, sin resistencia a los antimicrobianos, también debe cuestionarse, ya que es conocido que este microorganismo muestra resistencia a múltiples antimicrobianos incluyendo a la familia de los carbapenems, por lo que es prioritario conocer los factores que se asocian con las infecciones por esta bacteria e individualizar los esquemas posibles de tratamiento. En nuestro estudio se realizaron en varias ocasiones las pruebas de susceptibilidad para confirmar dicho patrón, el cual persistió y no se encontró algún factor que lo modificara.

En cuanto a la susceptibilidad de *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* a oxacilina encontrado en este estudio es muy similar a lo reportado en el estudio de 1997 y en algunos reportes internacionales, 88% y 75% de las cepas, respectivamente, fueron resistentes. Y tampoco se encontró resistencia a glucopéptidos. La especie de *Enterococcus* que predominó en este estudio fue *E. faecium* y al igual que en el estudio previo mostró resistencia a las pruebas de sinergismo y el 100% de las cepas fue sensible a vancomicina.

La prevalencia de estos dos agentes es la más importante en nuestro estudio, así como en reportes recientes de la literatura, aun cuando en nuestro medio hospitalario no tenemos el problema informado en otros países de la resistencia a vancomicina. Esto lo atribuimos al escaso uso de este glucopéptido en el servicio de hematología en el cual se realizó el estudio, sin embargo, la evolución de la resistencia a oxacilina obliga a establecer una vigilancia epidemiológica estrecha y continua.

Los datos microbiológicos encontrados en este estudio nos sugieren la necesidad de revalorar e intensificar las medidas de precaución estándar para disminuir los factores que favorecen las infecciones en los pacientes con fiebre y neutropenia, así como promover la toma de muestras para cultivo que nos ayuden a identificar la etiología de las infecciones, las cuales continúan siendo la causa más importante de fiebre en pacientes con neutropenia secundaria a quimioterapia y una causa elevada de mortalidad. Por lo tanto, la realización de una vigilancia epidemiológica continua puede aportar mayor información sobre los factores que originan la modificación del patrón microbiológico.

IX. CONCLUSIONES

■ En este estudio se observó una prevalencia importante de los microorganismos gram positivos en los pacientes con fiebre y neutropenia, lo cual obliga a replantear el esquema de terapia empírica que se debe instaurar en el servicio de hematología.

■ La identificación del foco infeccioso es primordial para el inicio de tratamiento antimicrobiano en pacientes con neutropenia, sin embargo los escasos datos clínicos que se encuentran en este grupo de individuos continua siendo el principal obstáculo.

■ Las infecciones por *P. aeruginosa* son escasas, sin embargo la resistencia a múltiples antimicrobianos que presenta este microorganismo nos indica la necesidad de emplear esquemas antimicrobianos contra esta bacteria.

La reducción de la prevalencia de *E. coli* puede atribuirse al esquema antimicrobiano utilizado en este centro hospitalario, sin embargo los índices altos de resistencia a cefalosporinas y trimetoprim con sulfametoxazol obligan a la búsqueda de otras opciones de tratamiento.

■ La necesidad de utilizar dispositivos intravasculares en el tratamiento de pacientes con neoplasia hematológica amerita intensificar las medidas de precaución estándar para disminuir los factores que favorecen las infecciones

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.-Pizzo PA, Harthorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy patients with fever and neutropenia. N Eng J Med 1986;315:552-8.

2.-EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia N Engl J Med 1987;314:1692-8.

3.-Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. N Eng J Med 1993;328 (18): 1323-32.

4.-Rolston K V, Rubenstein E B, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. Infect Dis Clin North America 1996;10(2)223-37

5.-Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. Clin Infect Dis 1997;25:74-8.

6.-Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997;25:551-73.

7.-Gillcspic T, Masterton RG. Investigation of infection in neutropenic patient with fever. J Infect Dis 1998;38:77-91.

8.-Rolston K V. New trends in patient management: risk based therapy for febrile patients with neutropenic. Clin Infect Dis 1999;29:515-21.

9.-Jones R N. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. Clin Infect Dis 1999;29:495-502.

10.- Zinner S H. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer emphasis on gram-positive and resistant bacteria. Clin Infect Dis 1999;29:490-4.

11.-Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel L J, Fuentes Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. Arch Med Res 2000;31:388-92.

12.-Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001;33:1295-301.

13.-Hübel K, Dale D C, Engert A, Liles W C. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. J Infect Dis 2001;183:321-8.

14.-Erman M, Akova M, Akan H, Korten V, Ferhanoglu B, Köksal I, et al. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: Perspective, randomized, multicenter study. Scand J Infect Dis 2001;33:827-31.

15.-Viscoli C, EORTC. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC international antimicrobial therapy group (IATG). Eur J Cancer 2002;38:S82-87.

16.-Hughes W, Armstrong D, Bodey G, Bow E, Brown A, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.

17.-Gencer S, Salepci T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect Dis* 2003;47:65-72.

18.-Perrone J, Hollander JE, Datner EM. Emergency department evaluation of patients with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Emer Med* 2004;27(2) 115-119.

19.-Picazo J J, Masaoka T. Recommendations for antimicrobial use in febrile in Japan. *Clin Infect Dis* 2004;39: Suppl 1(S7;S11,S15,S25, S49, S53,S56,S65).

20.-Reunion de expertos Hispanoamericanos. Recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de la neutropenia febril. *Infect Dis Clin Pract* 2004.

21.-Lane S M; Kholer J. The management of febrile neutropenia. *Current Paediatrics* 2005;15:400-05.

22.-Vardakas K, Samonis G, Chrysanthopoulou S A, Bliziotis I, Falagas M. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:431-39.

23.-Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Eng J Med* 2005;353:988-98.

23.- Bodey G P. Management febrile neutropenia: current strategies. Clin Infect Dis 2005;40: Suppl 4 (S237, S239, S240, S246, S253, S257).

24.- Maki D.G, Weise C, Harold W, Sarafin M. A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter –related infection. N Eng J Med 1977: 296 (23); 1305-1309.

25.-From the immunocompromised host society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of neutropenic patient. J Infect Dis 1990;161:397-401.

26.-Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: A metaanalysis. J Infect Dis 1991;164:907-16.

27.-Leyland MJ, Bayston KF, Cohen J, et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancy. J Antimicrob Chemother 1992;30:843-54.

28.-Cometta A, Zinner S, De Bock R. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer . Antimicrob Agents Chemother 1995;39:445-452.

29.-Rolston K V, Rubenstein E B, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. Infect Dis Clin North America 1996;10(2)223-37.

30.-Yamamura D, Guclalp R, Carisle P, Cimino M, Roberts J, Rrotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for

treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1704-8.

31.-Graham J, Dickinson JP.. Piperacillin-tazobactam as empiric monotherapy in febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Chemother* 1997;9:267-72.

32.-Hess U, Bohme C, Rey K. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998;6:402-9.

33.-Lindblad R, Rödger S, Adriansson M, Bäckström B, Johansson P, Karlsson K, et al. Empiric monotherapy for febrile neutropenia a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis* 1998;30:237-43.

34.-Tod M, Lortholary O, Seytre D, Semaoun R, Uzzan B, Guillevin L, et al. Population pharmacokinetic study of amikacin administered once or twice daily to febrile, severely neutropenic adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42 (4): 849-56.

35.-Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.

36.-Hübel K, Dale D C, Engert A, Liles W C. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001;183:321-8.

37.-Erman M, Akova M, Akan H, Korten V, Ferhanoglu B, Köksal I, et al. Comparison of cefepime and ceftazidime in combination with amikacin in the empirical treatment of high-risk patients with febrile neutropenia: Perspective, randomized, multicenter study. *Scand J Infect Dis* 2001;33:827-31.

38.-Viscoli C, EORTC. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC international antimicrobial therapy group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;38:S82-87.

39.-Peacock J E, Herrington DA, Wade JC, Lazarus H M, Reed M D, Sinclair JW, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2002;13:77-86

40.-Furno P, Bucaneve G, Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;2(4): 231-42.

41.-Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayeski M, Gómez H, et al. Reemplazo de cefalosporinas de amplio espectro por piperacilina tazobactam: Impacto en tasas altas sostenidas de resistencia bacteriana. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;392-95.

42.- Paredes-Espinoza M. Infections in immunocompromised patients in Mexico. *Rev Infect Dis* 1989;11(suppl 7):S1644-S1647.

43.- Cedillo de la Cerda JL. Trabajo de tesis: Infecciones en pacientes neutropénicos onco-hematológicos en el servicio de hematología del HECMNR en el periodo comprendido de mayo del 2000 a abril del 2001.

44.- Karbasian-Fahani M, Wernik PH, Novik Y, Paietta E, Dutcher JP. Idarrubicin standard dose cytosine arabinoside in adults with recurrent and refractory acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101:1414-19.

45.- Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39(suppl 1):S7-S10.

XI ANEXOS

Anexo 1

FORMA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha _____ Nombre _____ Ced. _____

Edad _____ Cama _____

Dx Hematológico _____ Tipo de Quimioterapia _____

_____ Cuenta inicial neutrófilos _____ mm³

Exploración Física _____

Na _____ K _____ TGO _____ HB _____ Plaquetas _____ Glucosa _____

Creatinina _____ Dep.Cr. _____ Rx _____

Tórax _____

Hemocultivo _____ Mielocultivo _____

Urocultivo _____ Exudado _____

Cultivo de Catéter _____

Infección microbiológica _____ día _____

Infección clínica _____ día _____

Fiebre de origen no determinado _____ día _____

Respuesta de Tratamiento empírico Si _____ No _____

Tx_Antimicrobiano _____

Infección fúngica Si _____ No _____

Agente _____

aislado _____

Susceptibilidad _____

Anexo 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

MICROBIOLOGIA DE LAS INFECCIONES EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

A través de este conducto me permito informar que he aceptado participar en el estudio "Microbiología de las infecciones en pacientes con neutropenia y fiebre en el servicio de Hematología Centro Medico Nacional la Raza."

Se ha hecho de mi conocimiento que el propósito del proyecto es identificar los agentes involucrados en los procesos infecciosos durante la neutropenia (disminución de glóbulos blancos en la sangre) que se desarrolla después de la aplicación de quimioterapia en pacientes con linfoma, leucemia o después de trasplante de medula ósea.

En el momento en que presente fiebre y neutropenia se me realizaran exámenes de laboratorio como son biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, toma de muestras para cultivos de sangre, orina y si es necesario de algún otro sitio de probable infección previos a iniciar tratamiento contra infecciones.

Se me otorgara durante mi hospitalización la información correspondiente a los resultados de los estudios antes mencionados y la necesidad de tratamiento específico.

He sido informado (a) de que la participación en el estudio es voluntaria y puedo abandonarlo sin que esto repercuta en mi atención, la información que se obtenga se utilizará con fines de investigación y tendrá carácter confidencial.

Atentamente.

Responsable

Paciente

Testigo

Testigo

