

Complicaciones Infecciosas en pacientes pediátricos sometidos a tratamiento antineoplásico en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Escuela. Período Agosto 2001-Agosto 2003.

Infectious complications in pediatric patients submitted to antineoplastic treatment in the Service of Pediatric Oncology at the Hospital Escuela during the period of August 2001 through August 2003

Jorge Maldonado Espinoza*, Maribel Rivera Medina**, Ligia Fú Carrasco**, Norman Bravo Vallejos***

Resumen:

Objetivo: Caracterizar las complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico en el Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del Hospital Escuela.

Material y Métodos: Estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal llevado a cabo en el Servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital Escuela en el Período de Agosto 2001 hasta Agosto 2003 estudiando 85 episodios infecciosos en 75 pacientes. Se incluyeron todas las edades pediátricas, diagnósticos oncológicos e infecciosos, estudiándose los episodios según diagnóstico de ingreso, resultados de cultivo y sensibilidad *in vitro*, Hemograma, cuenta leucocitaria y evolución clínica. Se excluyeron los casos con infección previa al inicio del tratamiento.

Resultados: Se estudiaron 85 episodios infecciosos en 75 pacientes, presentándose un episodio en 65/75 (89.3%) pacientes, dos episodios en 6/75 (8%) y tres episodios en 2/75 (2.7%) de las atenciones totales del servicio en el período; La LLA es la patología mayormente asociada a procesos infecciosos (60.8%) principalmente los que se encontraban en terapia de inducción a remisión 49/62 (79%).

La complicación infecciosa con foco identificado en la mayoría de los casos fue neumonía (17.1%), gastroenteritis (16.2%) y mucositis (8.5%). La positividad en la identificación del agente bacteriano fue del 27.8%, siendo las Enterobacterias las más frecuentemente aisladas (45.6%), *Pseudomonas* (15.2%) y *Estafilococo* (10.2%). Todos los agentes identificados mostraron sensibilidad *in vitro* a la amikacina y ceftriaxone antibióticos utilizados como primer esquema empírico de tratamiento en el Servicio de Hemato Oncología.

Conclusión: La incidencia de complicaciones infecciosas es de 20% del total de las atenciones brindadas en el Servicio de Hemato-Oncología con una mortalidad del 10.7% sin asociación con edad, sexo y procedencia.

Palabras Clave: Infección, Quimioterapia, Neutropenia.

Summary

Objective: To characterize the infectious complications in patients submitted to antineoplastic treatment in the Service of Pediatric Oncology at the Hospital Escuela.

Material and Methods: It is a prospective, descriptive, and longitudinal study taken in the service of Pediatric Oncology at the Hospital Escuela during the period of August 2001 through August 2003, studying 85 episodes of infections in 75 patients. There were included all pediatric ages, all oncologic and infectious disease, studying the episodes according to their diagnosis of admittance to the ward, plus the results of the cultures and sensibility *in vitro*, blood test, leucocyte count and clinical evolution. There were excluded all cases with previous infection at the beginning of the treatment.

Results: There were studied 85 episodes in 75 patients, presenting one episode in 65/75(89.3%), two (2) episodes in 6/75(8%) and 3(Three) episodes in 2/75(2.7%), of total visits to the ward during the period of study. The ALL is a pathology frequently associated to infectious process (60.8%), basically in patients that were in induction to remission therapy 49/62(79%).

The infectious complication with an identified foci in the majority of the cases was neumonía (17.1%), gastroenteritis (16.2%) and mucositis (8.5%). The positivity in the identification of the bacterial

*Médico Residente III año. Postgrado de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

**Departamento de Pediatría. Hospital Escuela.

***Médico General. Medicina Ambulatoria.

agent was 27.8%, being the enterobacteria more frequently found (45.6%), pseudomonas (15.2%) and Staphylococcus (10.2%). All agents identified demonstrated sensibility in vitro to the amikacine and ceftriaxone was a first empiric trial in this service.

Conclusion: The incidence of infectious complications is 20% of the total attentions given in the service and a mortality of 10.7% with no association of age, sex and origin.

Key words: Infectious, Chemotherapy, Neutropenia.

Introducción

La asociación entre malignidad, inmunocompromiso del huésped y morbilidad infecciosa con mortalidad están bien establecidas, con el uso de muchos regímenes terapéuticos más intensivos y potencialmente curativos, un gran número de niños son conducidos al inmunocompromiso, las complicaciones infecciosas que induce este estado pueden amenazar la vida del paciente y limitar los beneficios de la terapia antineoplásica, por lo que cada vez es más importante el conocimiento de los factores que contribuyen a la infección, los síndromes infecciosos con posibilidades de presentarse, procedimientos y drogas disponibles para la prevención de éstas(1).

La susceptibilidad a las infecciones propias de un sistema inmune inmaduro, el efecto inmunosupresivo producto del tratamiento y la neoplasia per se son los factores de riesgo de complicación infecciosa más importantes en los pacientes pediátricos(1-3).

El cáncer es la causa principal de muerte por enfermedad entre niños menores de 15 años en USA, con incidencia de 1-2/100,000 niños, los principales tipos de cáncer en la población pediátrica son las leucemias, tumores del sistema nervioso central, otros menos frecuentes son tumor de Wilms, neuroblastoma, rabdomiosarcoma contribuyendo de modo importante a la mortalidad por infección.

La tendencia en la frecuencia de cáncer pediátrico ha aumentado en USA en los últimos 20 años, pasando de 11.4 en 1975 a

15.2/100,000 en 1998, con disminución de la mortalidad secundaria al progreso en el éxito del tratamiento, que pasó de 55.7% de curación en 1974 a 77.1% en 1997(4).

Las leucemias contribuyen de modo importante a la frecuencia de infecciones, de tal manera que más de el 80% de las infecciones documentadas ocurren en casos con leucemia aguda linfocítica causadas por bacterias de la microflora endógena propia ó cercana al sitio de infección, con riesgo aumentado de infección si la granulocitopenia es menor de 500 células/ml incrementándose dicho riesgo si esta alcanza menos de 100 células/ml, otro grupo importante que contribuye a la frecuencia de infecciones es el grupo de pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin(1,5-7).

En Honduras el último estudio sobre infección en el paciente pediátrico sometido a tratamiento antineoplásico data de hace 13 años(8), por lo que la casuística sobre este tema podría haber cambiado de modo importante, basados en la influencia de las innovaciones en la terapia antineoplásica introducidas en el Hospital Escuela en la última década y antibióticos de nueva generación, siendo el propósito de este trabajo proporcionar datos actualizados sobre las complicaciones infecciosas en el paciente pediátrico sometido a tratamiento antineoplásico en el Servicio de Hematooncología Pediátrica del Hospital Escuela.

Material y Métodos

Estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal llevado a cabo en el Servicio de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital Escuela durante el período del 15 de Agosto del 2001 al 15 de Agosto del 2003 estudiándose 85 episodios infecciosos en 75 pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico en el Servicio de Hematooncología Pediátrica, incluyéndose todos los diagnósticos oncológicos y esquemas de terapia antineoplásica en cualquier fase. Se excluyeron los casos con registros incompletos, los que presentaron

complicaciones endocrinometabólicas, abandono de tratamiento y complicación infecciosa previa al inicio del tratamiento.

Se definió fiebre como medición axilar de temperatura mayor de 38°C; y neutropenia como conteo inicial de neutrófilos <500 células/ml; clasificándose como neutropenia febril si se presentaron las dos condiciones en un solo caso. (1, 2, 5-10).

Todos los pacientes fueron incluidos en el estudio previo consentimiento informado de los padres.

Se analizaron los datos de acuerdo a diagnóstico infeccioso inicial, oncológico, fase de tratamiento, resultado de cultivos y antibiograma, hemograma, cuenta leucocitaria y evolución clínica.

Los datos captados con el instrumento de investigación fueron vaciados en una base de información electrónica diseñada en el programa informático-epidemiológico Epi-Info versión 6.04d (Center for Disease Control, CDC, Georgia, Atlanta, USA, Español 2001) para generar listados, frecuencias, tablas y cruces cuando fue necesario, con un nivel de confianza del 95%.

Resultados

Se estudiaron 85 episodios en 75 pacientes, con edad promedio para todo el grupo de 6.5 años (+/-3.8 años; 0.3-16 años), correspondiendo al sexo femenino el 47.1% (40/85) de los episodios y al masculino el 52.9% (45/85), sin preferencia alguna en la frecuencia de complicaciones según sexo ($p=0.59$), no asociándose éste con mortalidad ($p=0.44$).

De acuerdo a la procedencia la región central del país (Comayagua, La Paz, FM) representó 32.9% (28/85), norte (Cortés, Yoro, Atlántida, Colón) 36.5% (31/85), sur (Choluteca, Valle) 12.9% (11/85), occidente (Lempira, Intibucá, Copán, Ocotepeque) 11.8% (10/85), Otros (Olancho, El Paraíso, Islas de la Bahía, Gracias a Dios) 6% (5/85). Se presentó un episodio infeccioso en 67/75 (89.3%) casos, dos episodios 6/75 (8%)

casos, tres episodios 2/75 (2.7%) casos. No se encontró asociación entre edad y mortalidad ($p=0.94$).

Tabla 1
Distribución según diagnóstico de ingreso y diagnóstico oncológico

Diagnóstico de ingreso	Diagnóstico Oncológico				Total
	LLA*	Linfoma	LMA**	Otros***	
NFSFII ^W	27	4	6	4	41
Neumonía	15	2		3	20
Gastroenteritis	15	1	1	2	19
Mucositis	3	2	4	1	10
Absceso	3	1	3	2	9
ITU	1		1	1	3
Herpes	2				2
Meningitis				2	2
Otitis	1			1	2
Tiflitis	2				2
Candidiasis				1	1
Hepatitis A		1			1
Sd. Febril				1	1
Sinusitis	1				1
TB pulmonar		1			1
Vulvovaginitis	1				1
Osteomielitis			1	1	
Total	44	8	9	15	117

^WNeutropenia Febril Sin Foco Identificable

*LLA: Leucemia Linfocítica Aguda

**LMA: Leucemia Mielocítica Aguda

***Otros (Rabdomiosarcoma, Osteosarcoma, Tumor de Wilms, Tumor de Ovario, Meduloblastoma, Histiocitosis)

Tabla 2
Distribución de agentes según medio de Cultivo

Agente y medio de cultivo	Frecuencia	Porcentaje
Coprocultivo		
Salmonella	1	4
Shigella	1	4
Negativo	23	92
Urocultivo		
Enterobacterias	5	14.3
Citrobacter	1	2.8
Negativo	29	82.8
Cultivo de Exudado		
Enterobacterias	3	25
H. capsulatum	2	16.7
Estafilococos	2	16.7
BAAR	1	8.3
Candida sp	1	8.3
Citrobacter	1	8.3
Streptococo	1	8.3
Negativo	1	8.3
Hemocultivo		
Enterobacterias	13	13.9
Pseudomona Aeuruginosa	7	7.5
Estafilococos	3	3.2
Citrobacter	2	2.1
Candida sp	1	1.1
Enterococo	1	1.1
Negativo	66	71
Total	165	

*Enterobacterias: E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia

Tabla 3
Distribución según sensibilidad *in vitro* reportada por antibiograma en los agentes identificados

Agente	Amikacina	Ceftriaxona	Ciprofloxacina	Ceftazidima	Imipenem	TMP-SMX	Cloramfenicol	Piperacilina	Meropenem	Vancomicina
Citrobacter	X	X	X	X	X	X			X	X
S. Coagulasa(-)	X	X								X
Stafilococo	X	X			X	X				X
E. aglomerans	X	X	X	X	X					
E. Coli	X	X	X	X	X					
E. aerogenes	X	X	X		X	X	X		X	
Enterococo	X	X			X	X				X
K. pneumoniae	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
P. aeruginosa	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Salmonella	X	X			X					X
Serratia	X						X	X		
Shigella	X	X		X	X					

De acuerdo al número de complicaciones y diagnóstico oncológico, los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA) presentaron el mayor número de episodios infecciosos con 71 (60.8%), seguido de otros (histiocitosis, osteosarcoma, rabdomiosarcoma,) con 19 episodios infecciosos(16.2%), Leucemia mieloblástica Aguda (LMA) en 15 casos (12.8%) y linfoma 12 (10.2%); de acuerdo al diagnóstico de ingreso al combinar estos la suma total fue de 117 diagnósticos, vinculándose neutropenia febril sin foco infeccioso identificado en 41/117 (35%), seguido por neumonía uni o bilateral 20/117 (17.1%), Gastroenteritis 19/117 (16.2%), mucositis 10/117 (8.5%) (Tabla 1). En el grupo de casos con diagnóstico de LLA de acuerdo a la fase de tratamiento, la inducción a remisión aportó el mayor número de episodios con 49/62 (79%), mantenimiento 10/62 (16.1%), consolidación 3/62 (4.8%).

El medio de cultivo más frecuentemente utilizado fue el hemocultivo 93/165 (56.3%), seguido de urocultivo 36/165 (21.7%), coprocultivo 25/165 (15.1%), cultivo de exudado 12/165 (7.2%)(Tabla 2).

La identificación de agente bacteriano mostró positividad en 27.8%(46/165) de los episodios, en donde según el grupo de enterobacterias (Enterobacter, *E. coli*, Klebsiella, Serratia) fueron los agentes más frecuentemente aislados con 21/46 (45.6%), Pseudomonas 7/46 (15.2%), Stafilococos 5/46 (10.8%), Citrobacter 4/46 (8.7%),

Candida sp 2/46 (4.3%), *H. capsulatum* 2/46 (4.3%), otros (BAAR, Salmonella, Shigella, Streptococos, Enterococo) con un agente cada uno fueron 5/46(10.8%) (Tabla 2). De acuerdo a la tinción de gram se aislaron 41 agentes, de los cuales 11/41 (39.1%) fueron Gram positivos y 30/41 Gramnegativos (60.9%).

De acuerdo al conteo inicial de neutrófilos consignado en 68/85 episodios (80%), se encontró neutropenia en 38/68 episodios (55.9%); de estos 38 casos se encontró fiebre al ingreso (>38°C) en 25/38 (65.8%) episodios; lo que significó 25 casos con neutropenia febril en 68 episodios con conteo de neutrófilos realizado.

No se asoció un conteo inicial de neutrófilos menor de 500 células/ml con mortalidad ($p=0.97$).

En 28/38 (73.6%) episodios con neutropenia el conteo fue menor de 100 céls/ml.; los diagnósticos infecciosos finales más frecuentes en estos episodios fueron Neumonía en 6/28 (21.4%) episodios, absceso 4/28 (14.3%), sin lograrse identificación de foco infeccioso en 4/28(14.3%), choque séptico 4/28 (14.3%), Bacteremia 2/28 (7.1%), gastroenteritis 2/28 (7.1%), mucositis 2/28 (7.1%), otros como candidiasis, ectima gangrenoso perianal, flebitis e ITU un caso cada uno para un total de 4/28 (14.3%).

La mortalidad encontrada fue 8/75 pacientes (10.7%), secundaria a choque séptico en todos los casos, identificándose

agente etiológico en 5/8 (62.5%); *Candida sp.*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *H. capsulatum*, *Enterobacter aerogenes*. Todos los agentes identificados mostraron sensibilidad *in vitro* a la amikacina, sólo *Serratia* no mostró sensibilidad a la Ceftriaxona, que son los antibióticos utilizados como primer esquema empírico de tratamiento, para los de segunda elección la población bacteriana mostró sensibilidad en el 50% a Ceftazidime, con igual porcentaje a Vancomicina, aunque hay que notar que combinados únicamente *Serratia* no mostró sensibilidad a ambos medicamentos. En el caso de la combinación de Imipenem y Ciprofloxacina estos únicamente no mostraron actividad contra *S. aureus*, *Stafilococo coagulasa* negativo y *Serratia*.

Las especies de *P. aeruginosa* mostraron sensibilidad a casi todos los fármacos excepto a Meropenem; similarmente *Klebsiella* no mostró sensibilidad a Vancomicina; *E. coli* mostró sensibilidad a Amikacina, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Ceftazidima, Imipenem, sensibilidad similar mostró *E. agglomerans* y *E. aerogenes* excepto a Ceftazidima (Ver Tabla 3).

Discusión

En este estudio la incidencia de complicación infecciosa en los pacientes tratados con terapia antineoplásica fue de 20% sobre el total de atenciones, con una mortalidad de 10.7% sin encontrar asociación con edad, sexo ó procedencia.

Las complicaciones infecciosas en el grupo de pacientes leucémicos en fase de inducción a remisión contribuyeron en gran parte a la suma total de episodios con 60.8%, cifra que coincide con lo referido en la literatura consultada, que cita de 40-60%(4).

El 95% de los episodios infecciosos fueron causados por bacterias, lo que difiere de lo citado por la literatura que cita 85-90%(1), aunque esto puede explicarse por el pequeño tamaño muestral estudiado comparado con el de otras series internacionales.

La identificación de agentes bacterianos por los diferentes medios de cultivo (hemocultivo, coprocultivo, urocultivo, exudado) encontrada en este estudio está de acuerdo con lo reportado en la literatura internacional que cita de 20-30% de aislamiento del agente asociado a complicación infecciosa en el paciente pediátrico tratado con antineoplásicos(6).

La frecuencia predominante de enterobacterias, *P. Aeruginosa* y bacterias grampositivas encontrada concuerda con lo reportado por la literatura(1, 7).

Otros autores refieren que los agentes asociados con mortalidad son los gramnegativos(7). En este estudio se encontró que tres de los cinco casos fallecidos en que se logró identificación del agente fueron gramnegativos; sin embargo es difícil hacer una aseveración al respecto, ya que no se aisló agente alguno en tres de los casos de mortalidad.

Todos los casos de mortalidad fueron secundarios a choque séptico.

En la identificación de agentes el medio más sensible fue el cultivo de exudado con un solo caso negativo de doce realizados, seguido por urocultivo con 57 casos negativos de 62 estudios y el hemocultivo con 21 agentes identificados de 93, coprocultivo con dos casos positivos y 23 negativos, siendo aceptable la sensibilidad global según los autores anteriormente citados.

En este estudio el diagnóstico de ingreso más frecuente fue neutropenia febril, sin embargo, es difícil establecer la frontera entre diagnóstico laboratorial y un diagnóstico clínico orientado al sitio de la infección. Dentro de las complicaciones infecciosas más frecuentemente identificadas los hallazgos de este estudio al respecto coinciden con lo citado por la bibliografía, que en orden de frecuencia cita neumonía, gastroenteritis, mucositis(1, 7-9).

Una de las complicaciones producto de la patología y/o el tratamiento antineoplásico, es la neutropenia, que puede ser febril o afebril, condición que conlleva un mayor

riesgo de infección en la población tratada con antineoplásicos, siendo clasificada como una urgencia oncológica que debe ser tratada de acuerdo al riesgo, en este estudio se encontró neutropenia febril en 36.7% de los casos con neutrófilos, cifra que se aproxima a lo referido por otros autores que citan más de 30% de neutropénicos febriles en los casos con tratamiento antineoplásico(1, 11,12).

Según los hallazgos en este estudio, el esquema terapéutico empírico tradicional basado en la administración de aminoglucósido y cefalosporina de tercera generación cubre la mayor parte del espectro etiológico bacteriano inductor de infección en el paciente sometido a tratamiento antineoplásico en el Servicio de Hematología del Hospital Escuela, con algunas excepciones bien conocidas en la literatura(7), como *Serratia* que sólo es sensible según las pruebas *in vitro* del reporte de antibiograma del laboratorio del Hospital Escuela a Amikacina, Cloramfenicol y Piperacilina; a diferencia de las especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas* que mostraron sensibilidad a la mayor parte de los antibióticos representativos utilizados en los reportes de sensibilidad *in vitro* de los antibiogramas realizados en el laboratorio del Hospital Escuela.

Las limitantes en este estudio fueron constituidas en su mayor parte por dificultades en la obtención de recursos de diagnóstico laboratorial, como el caso de el conteo leucocitario, la no consignación de datos, la dificultad de cumplir con policultivos de rigor dadas las limitaciones logísticas del laboratorio del Hospital Escuela.

Conclusión

La incidencia de complicaciones infecciosas en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Escuela es de 20% del total de atenciones prestadas, con una casuística caracterizada por aportación importante de episodios en casos con LLA, identificación de agentes etiológicos en menos del 30%

de los episodios, sensibilidad bacteriana a los antibióticos de amplio espectro, con una tasa de mortalidad dentro de lo referido por otros autores.

Es posible que con mayores recursos diagnósticos y laboratoriales la tasa de detección temprana de complicaciones se incremente disminuyendo la estancia intrahospitalaria y costos agregados a ésta. La creación de Comités de Infección institucionales podría ser un factor que incida en el control y prevención de las infecciones.

Bibliografía

1. Freifeld A, Walsh T, Pizzo P. Infectious Complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo P, Poplack D, editor. Principles and Practices of Pediatric Oncology. 3a. ed. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1069-1109.
2. Lehrnbecher T, Foster C, Vázquez N, Mackall C, Chanock S. Therapy-induced alterations in Host defense in children receiving Therapy for Cancer. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1997;19(5):399-417.
3. Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Ginani VC, SEver A. Oral ciprofloxacin vs intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. Medical & Pediatric Oncology 2000;34(2):87-91.
4. Cancer Information Service. Cancer Facts. In: National Cancer Institute Research on Childhood Cancers; 2002.
5. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. New England Journal of Medicine 1999;341(5):305-11.

6. Santolaya M, Alvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O'Ryan M et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19(14):3415-3421.
7. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New England Journal of Medicine* 1993;328(18):1323-32.
8. Razari D AS. Infecciones Oportunistas en niños oncológicos un estudio prospectivo en la Sala de Hemato-oncología del Bloque Materno Infantil. *Rev Med Post UNAH.* 1991(51):240-244.
9. Pizzo PA. Fever in Immunocompromised Patients. *New England Journal of Medicine* 1999;341(12):893-900.
10. Pizzo P. Management of Fever in Patients with cancer and treatment induced neutropenia. *Drug Therapy* 1993;328(18):1323-1331.
11. Rolston KVI, Raad I, Whimbey E, Bodey GP. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: Klasterky JA, editor. *Febrile Neutropenia.* Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer Inc.; 1997. p. 53-56.
12. Feld R. Quality of life in patients with febrile neutropenia. In: Klasterky JA, editor. *Febrile Neutropenia.* Berlin, Heidelberg, Deutschland: Springer Inc.; 1997. p. 116.