

Infecciones en pacientes neutropénicos postquimioterapia manejados en el departamento de medicina interna del hospital escuela.

Infections in patient neutropénicos managed postquimioterapia in the department of internal medicine of the hospital escuela.

Maria Ramos – Ynestroza *, Efraín Bú – Figueroa **

Resumen

Objetivo. Describir la frecuencia de los distintos tipos de infecciones que se presentan en los pacientes con neutropenia post quimioterapia manejados en el servicio de medicina interna del Hospital Escuela.

Materiales y Métodos. Se estudiaron en forma prospectiva 57 pacientes que ingresaron al Hospital Escuela con neutropenia post quimioterapia con complicación infecciosa, se tomaron muestras para cultivos, se diseñó una base de datos en el modulo Epi info., se realizaron pruebas y asociaciones estadísticas con Epi-table, parte del programa Epi info. V. 2004

Resultados. El rango de edad mayormente afectado fue el grupo de 15-25 años, la media de edad fue de 31.6. El diagnóstico mas frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda. Menos del 50% de los pacientes (24 pacientes) presentaron conteos de neutrófilos menores de 500 células por milímetro cúbico.

El germen mas frecuentemente encontrado en los hemocultivos fue *S. coagulasa* negativo (5.71%) sensible a vancomicina, y en el urocultivo el germen que predominó fue *E. coli* (12.9%) sensible a aminoglucosidos y quinolonas.

La puerta de entrada mas frecuente fue piel, siendo el micro organismo aislado más frecuente *S. aureus* sensible a vancomicina, oxacilina y clindamicina; seguido del tracto urinario.

Conclusiones. Se observa que la frecuencia de las bacterias gram positivo aumenta marcadamente, transformándose en los patógenos predominantes como se describe en la literatura internacional.

Palabras Clave. Infecciones, neutropénico febril.

Summary.

Objective. To describe the frequency of many types of infections that can be present in those patients with neutropenia cancer therapy related, treated in the hospital escuela.

Material And Methods. Fifty seven patients admitted in the hospital escuela were studied in a retrospective way because of neutropenia cancer therapy related with an infectious complication Culture sample, urine, secretions and hematological samples were taken.

A data base was designed on an Epi info program, making associations and statistical analysis with Epi table, as a part of the Epi info program 2004.

Results. The age group mostly affected were the 15 – 25 years old, the mean of age was 31.6 The most frequent diagnosis was acute lymphoblastic leukemia. Less than fifty percent of the patients (24) presented a count of neutrofilos lower than 500 cell/mm.

The most frequent germen found in blood cultures was staphylococci coagulase negative (5.7%) vancomicina sensible, and in urine cultures reported *e. coli* predominantly (12.9%) Skin and urinary tract were the most affected *s. aureus* vancomicina, oxacilina, clindamicina sensible the most micro-organism frequent found, fallow by urinary tract.

Conclusion. There is a clear increase in the frequency of the gram positive bacterias as the cause of Infections, becoming the predominant bacterial group, just as the international literature reports.

Key Words. Infections, Neutropenia

Introducción.

El estado de neutropenia es una condición

* Residente del III año de Postgrado de Medicina Interna. Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

** Jefe del Departamento de Medicina Interna y del Servicio de Infectología del Hospital Escuela.

común en el manejo de personas afectadas con enfermedades hemato-oncológicas⁽¹⁾ y sigue siendo el factor de riesgo mas importante para el desarrollo de infecciones bacterianas y fúngicas en paciente con neoplasia sometidos a quimioterapia, por lo que debe considerarse una emergencia médica.⁽²⁾ La definición de neutropenia ha variado en el tiempo y de una institución a otra, algunos autores la consideran como un conteo de neutrófilos menor de 1000 células por milímetro cúbico, y se acompaña de un aumento de la frecuencia de procesos infecciosos.

Entre un 5 a 10 % de estos pacientes mueren por complicaciones asociadas a la neutropenia; el riesgo es aún mayor si esta terapia se demora en el tiempo, llegando en este caso a una mortalidad del 70%.

Dado que los signos y síntomas del foco infeccioso pueden ser muy leves, es imprescindible la recolección de una minuciosa historia y examen físico. Los sectores de mayor jerarquía que deben ser examinados son: piel, senos paranasales, orofaringe, pulmón, abdomen, área perirectal, mucosas, sitio quirúrgico, ojo, esófago, vías y catéteres.⁽³⁾

La mayoría de las infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer son causadas por microorganismos de la flora endógena. Sin embargo, patógenos adquiridos en el medio hospitalario, o transmitidos por aire o alimentos pueden causar infección.⁽⁴⁾

Con el propósito de conocer las etiología de las infecciones desarrolladas en pacientes con neutropenia postquimioterapia en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Escuela, mayor centro de referencia donde son tratados estos pacientes y adecuar con esta información los regímenes terapéuticos se llevo a cabo este estudio descriptivo.

Material y Métodos.

Es un estudio descriptivo, transversal, que consistió en la evaluación de 57 pacientes neutropénicos postqui-mioterapia, con complicaciones infecciosas, manejados en el Departamento de Medicina Interna del hospital escuela de agosto del 2003 a julio del 2005, con consentimiento propio del paciente de manera verbal.

Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes adultos mayores de 15 años ingresados en algunas de las salas de medicina interna del hospital escuela con diagnóstico hemato-oncológico y que hayan recibido quimioterapia y posteriormente desarrollado neutropenia y fiebre, definiendo neutropenia como conteo absoluto de neutrófilos menor de 1000 células por milímetro cúbico.

Los datos se registraron en un instrumento de captación, que incluyó edad del paciente, sexo, diagnóstico infeccioso y neoplásico, cultivos al ingreso y su sensibilidad, así como exámenes de rutina, como ser un hemograma con conteo de neutrófilos.

Se diseñó una base de datos en el modulo Epi info. v.2004 a partir del instrumento de recolección de datos con la cual se obtuvo la frecuencia porcentajes y medias y desviación estándar.

Resultados.

Se estudiaron 57 pacientes, de los cuales 63.2% fueron del sexo masculino y 36.8% del sexo femenino.

La media de edad de estos pacientes fue de 31.6, con una desviación estándar de 15.1.

En el Cuadro No. 1 se enumeran los diagnósticos neoplásicos de los pacientes, notando que el diagnóstico mayormente encontrado fue el de leucemia linfocítica aguda en un 38.6% y otros con un 19.3% que incluyen anemia aplásica, sarcomas, cáncer de pene y cáncer epidermoide.

Cuadro No. 1
**CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES
 NEUTROPÉNICOS POSTQUIMIOTERAPIA**

Característica	No de ptes	Porcentaje
SEXO		
Masculino	36	63.2
Femenino	21	36.8
EDAD		
Media	31.6	
Desviación Estándar	15.1	
DIAGNOSTICO		
NEOPLASICO		
LLA	22	38.6
LMA	12	21.1
LMC	6	10.5
Linfomas	5	8.8
LLC	1	1.8
Otras	11	19.3
CATEGORÍA DE NEUTROPENIA		
Menos de 200	13	22.8
201 - 400	11	19.3
400 - 600	7	12.3
601 - 800	10	17.5
801 - 1000	16	28.1

LLA = Leucemia Linfocítica Aguda.
 LMA = Leucemia Mielocítica Aguda.
 LMC = Leucemia Mielocítica Crónica.
 LLC = Leucemia Linfocítica Crónica

Veinte y cuatro de los 57 pacientes presentan conteos menores de 500 células por milímetro cúbico, la media fue de 584.1 neutrófilos con una desviación estándar de 321.2.

De los 57 pacientes estudiados, a 47 pacientes (82.5%) se identificó vía de entrada, siendo la piel afectada en un 54.4%, seguida de infección de tracto urinario en un 24.6%. En un 17.5% no se identificó vía de entrada.

En relación a los cultivos realizados en un 64.9% (37 pacientes) los cultivos resultaron negativos y solo un 35.1% es decir 20 pacientes tuvieron cultivo positivo.

Se realizaron 35 hemocultivos en 57 pacientes, de los cuales el 14.2% fueron positivos. El cuadro No. 2 muestra los microorganismos aislados en hemocultivos, donde un 85.7% no se logro aislar algún microorganismo.

El microorganismo con mayor frecuencia encontrado es *S. coagulasa* negativo sensible a vancomicina y oxacilina.

CUADRO No. 2
MICROORGANISMOS AISLADOS EN HEMOCULTIVOS

Hemocultivos resultados	Frecuencia	Porcentaje
No se aisló	30	85.7
<i>S. coagulasa</i> negativo	2	5.71
<i>S. aureus</i>	1	2.8
<i>E. coli</i>	1	2.8
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	1	2.8
Total	35	100

En el cuadro No. 3 se observaron los microorganismos aislados en el urocultivo encontrando que en un 40.4% no se aisló ningún microorganismo. La bacteria mayormente encontrada fue *E. coli* sensible a aminoglucosidos como amikacina y gentamicina, además de ser sensibles a quinolonas como ciprofloxacina.

Cuadro No.3
**MICROORGANISMOS AISLADOS EN LOS
 UROCULTIVOS**

Urocultivos Resultados	Frecuencia	Porcentaje
No se aisló	23	74.1
<i>E. coli</i>	4	12.9
<i>Klebsiella</i>	2	6.45
Levaduras	1	3.22
Otros	1	3.22
Total	31	100

Nueve pacientes desarrollaron lesiones en piel, siendo el microorganismo mas frecuentemente aislado *S. aureus*, seguido de *Enterobacter aerogenes*; siendo la mayoría sensibles a vancomicina.

Discusión

Las complicaciones infecciosas que sufren los pacientes hospitalizados constituyen un grave problema de salud pública.⁽⁵⁾

Entre un 5 a 10% de estos pacientes mueren por complicaciones asociadas a la neutropenia aún cuando se utilicen técnicas diagnósticas apropiadas y tratamiento antimicrobiano efectivo.⁽²⁻⁶⁾ Desde los años 60, con los trabajos de Bodey y col. se ha comprobado que existe una estrecha relación entre la profundidad y duración de

la neutropenia y el riesgo de infección. Si la misma se prolonga por más de 3 semanas es posible documentar infección bacteriana o fúngica en el 100% de los casos.⁽²⁻⁷⁻⁸⁾

En la década de los 80 era posible identificar en el 75% de los casos el foco de infección, mientras que en los últimos 15 años, esto solo se logra en un 25 a 30%, lo que probablemente se vincule al uso de antibióticoterapia empírica precoz, esto último ha mejorado la morbimortalidad debido a infección en estos pacientes. Sin embargo en nuestro estudio se logró identificar una vía de entrada en un 82.5% de los casos, mayor del esperado encontrado en la literatura internacional de los últimos años.

Diversos factores contribuyen a aumentar el riesgo de infección: defectos de inmunidad humoral y celular secundarios a la patología de base o al tratamiento citostático, desnutrición y daño de barreras anatómicas.⁽⁹⁾

En general el manejo de la neutropenia febril ha mejorado dramáticamente la sobrevivencia de los pacientes, con una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas de 90% en la década de los 60 y a menos del 10% en los 90.⁽¹¹⁾ En nuestro estudio únicamente se reportó 2 casos de mortalidad (1.14%), lo que corrobora lo dicho anteriormente, sin embargo es de hacer notar que dato exacto se desconoce en vista de que se desconoce que pasó con los pacientes que solicitaron el alta exigida.

En nuestro estudio se investigó el 100% del universo (57 pacientes), en relación al conteo absoluto de neutrófilos y riesgo de infección, se encontró que 40% es menor de 500 cel/mm. Es de importancia hacer notar que en un 82.5% se logró identificar una vía de entrada y un 17.5% no se identificó un foco evidente de infección. La puerta de entrada más frecuente fue la piel en un 54.4%, seguida de infección del tracto urinario en un 24.6%. De los 57 pacientes, en un 86% se realizó cultivos y en 14%

no se les realizó, siendo los cultivos más frecuentes realizados los de secreciones, hemocultivos y urocultivos.

Nueve de los 57 pacientes desarrollaron úlceras en piel, a los cuales se les tomó cultivo de la localización afectada, lográndose aislar en cinco casos *S. aureus* todos sensibles a vancomicina, oxacilina, y algunos con sensibilidad reportada a clindamicina e imipenem. Otros gérmenes aislados fueron *Enterobacter aerogenes* en dos casos sensibles ambos a imipenem y ciprofloxacina y resistentes a ampicilina, ceftriaxona y amikacina. Otros aislados fueron *Pseudomonas* y *Enterobacter agglomerans*.

El germen más frecuentemente aislado en los hemocultivos fue *S. coagulans* negativo, ambas sensibles a vancomicina, una de ellas fue sensible además a oxacilina, ampicilina y cefalotina, aunque no se aisló ningún germen en un 52.6%. En relación al germen más frecuentemente aislado en el urocultivo, fue *E. coli* en un 7%, es de destacar que en todos estos pacientes la susceptibilidad antibiótica de *E. coli* fue sensible en todos los casos a amikacina, gentamicina y ciprofloxacina y resistente a Ampicilina y ceftriaxona, los dos casos en que se aisló *Klebsiella*, esta fue sensible a nitrofurantoina, amikacina, ciprofloxacina y una de ellas a imipenem; llamativamente ambas fueron resistentes a ceftriaxona y trimetoprim sulfam. En un 40.4% no se aisló germen.

Los pacientes con neutropenia severa no desarrollan o es muy pobre su respuesta inmunológica, lo que explica la falta de foco infeccioso evidente, como ocurre en nuestro estudio.⁽¹⁰⁾

Los últimos avances en el estudio de pacientes neutropénicos nos permiten aseverar que no constituyen un grupo homogéneo en lo que a riesgo y severidad infecciosas se refieren. La emergencia de organismos resistentes, la inversión en el predominio de los microorganismos

aislados a un 60-70% de bacterias gram positivas en contraposición al predominio de bacterias gram negativas, el aumento en la frecuencia y variedad de infecciones micóticas invasivas, son algunos de los cambios que ocurren en las últimas dos décadas. Esto nos ha llevado a que en las recomendaciones de expertos más recientemente publicadas se consideró la indicación de vancomicina en el tratamiento empírico e inicial en aquellos que tienen factores de riesgo para infecciones por bacterias gram positivas, y el uso más precoz de antifúngicos. ⁽¹¹⁾

Por otro lado la identificación de un paciente de bajo riesgo se han concluido y replantean la necesidad de internamiento y tratamiento endovenoso en todos los casos de neutropenia febril. ⁽¹²⁾

Conclusiones

Con la realización de este estudio, logramos concluir que la piel es la puerta de entrada más frecuente, y que los gérmenes que más se aislaron en pacientes neutropénicos son los gram positivos lo que concuerda con la literatura internacional reciente.

Recomendaciones

Ya que estos pacientes son susceptibles a procesos infecciosos, es necesario tomar ciertas medidas que sin duda podrán beneficiar al paciente neutropénico a disminuir el riesgo de infección tales como

1. Aislamiento del paciente neutropénico.
2. Limpieza y desinfección de ambientes separados así:
 - limpieza y desinfección de pisos 4 veces al día
 - cambio de ropa diaria del paciente y de cama

- limpieza y desinfección de paredes y techo 2 a 3 veces al año
 - descontaminación de material infectado que esté en contacto con pacientes para prevenir transmisión
 - uso de flujo laminar o ambientes ventilados para permitir intercambio de aire
3. Lavado de manos antes y después de tocar a cada paciente
 4. Uso de ropa estéril, mascarilla y guantes
 5. Reducir o evitar visitas
 6. Servir los alimentos calientes
 7. Tomar cultivos antes del uso de antibióticos
 8. Cobertura antibiótica amplia contra gérmenes gram positivo y/o gram negativo
 9. Inclusión de vancomicina como terapia empírica inicial en los siguientes casos:
 - sospecha clínica de infección severa relacionada con catéteres
 - colonización con neumococos resistentes a penicilinas o cefalosporinas, o *S. aureus* resistente a meticilina
 - hemocultivo positivo para bacterias gram positivas antes de obtener la identificación final y pruebas de susceptibilidad
 - hipotensión u otra evidencia de afectación cardiovascular
 - uso de quimioterapia que produzca daño sustancial en la mucosa
 - uso profiláctico de quinolonas

Agradecimiento

Al Bachiller Jorge Gálvez, por haber colaborado en la parte de cómputo y estadística para la culminación de este trabajo.

Bibliografía

1. Torres HA, Bodey GP, Rolston KV, Kantarjian HM, Rand I. Infections in patients with aplastic anemia: Experience at a Tertiary Care Cancer Center. *Cancer* 2003 Jul , 1;98 (1): 86 – 93
2. Torres HA. Neutropenia Febril: Una revisión del tema. Academia biomédica digital. Dirección url: <[www.http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/caibco.htm](http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/caibco.htm)>Consulta: Noviembre 2004
3. López A, Estimable A. Et al. Infección en el paciente neutropénico. *Clin de Enf. Inf. y Microb*, 1989; 7: 34 – 38.
4. Klatersky J. Infecciones en pacientes inmunosupresos. Patogenia, etiología y diagnóstico. *Clin Ther*, 1985; 8: 90 – 99.
5. Volkow P, De la Rosa M, Gordillo P, Vilar-Compte D, Lazo de la Vega S, Aranda-Cortres G, et al. Tendencia de infecciones intrahospitalarias en un centro oncológico. *Salud Publica Mex.*, 2000; 42: 181 – 187.
6. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing Ceftazidime alone with fever and neutropenia. *N Engl Med*, 1986; 315 : 552.
7. Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Clin Infect Dis North Am*, 1996, 10(4): 777.
8. Pizzo PA. Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 (sup 112): 59.
9. Consenso Nacional manejo racional del paciente con neutropenia febril. Sociedad Chilena de Infectología. Dirección url: www.sochinf.cl/documentos/consensos/Neutropenia%20Febril.pdf> Consulta: Diciembre 2004
10. Elvir RR, Bu Figueroa E,. Etiología bacteriana de la fiebre en el paciente neutropénico. *Rev Medica Hondureña*. Vol. 65 (4); 1997.
11. Broglia N, Carranza L, Jacob E, Perotto P, Bella S, Etcheverría G, et al. Estudio descriptivo de episodios de neutropenia febril en pacientes con tumor sólido en un centro privado de Córdoba. Servicio de oncología – servicio de Infectología. *Oncol Clin*, Vol VIII(1), 2004.
12. Hughes NT, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patient with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34(6): 730 – 751.