

Original

Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas

M. Figuera Esparza¹, M. Carballo², M. Silva², A. Figueredo² y J. Avilán³

¹Cátedra de Clínica y Terapéutica Médica "A", Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas;

²Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de Caracas;

³Escuela de Salud Pública, Universidad Central de Venezuela, Caracas

RESUMEN

Estudiamos la frecuencia, los tipos de microorganismos aislados y los patrones locales de resistencia en 309 pacientes mayores de 12 años con neoplasias hematológicas y neutropenia febril, hospitalizados entre enero de 1998 y diciembre de 2003 en el Hospital Universitario de Caracas, en Venezuela. Se registraron 576 episodios de neutropenia febril. Se reportó algún tipo de aislamiento en el 41% de 940 cultivos. Predominaron los bacilos gramnegativos (48%), seguidos por los cocos grampositivos (35,1%), los hongos (11,5%) y otros agentes (5,4%). Individualmente, *Staphylococcus coagulasa* negativos (22,4%) y *Escherichia coli* (13,4%) fueron los más frecuentes. Se realizó antibiograma al 58,5% de un total de 479 agentes. La resistencia a la oxacilina de los estafilococos *coagulasa* negativos fue del 62,2% y la de los *coagulasa* positivos del 23,1%. No se reportó resistencia a la vancomicina. La sensibilidad de los bacilos gramnegativos al imipenem fue del 96,2%, a la cefepima del 81,1% y a la ceftazidima del 57,5%. Piperacilina-tazobactam y cefoperazona-sulbactam se probaron sólo en el 26% de los gramnegativos aislados, y se halló una sensibilidad del 57,1% y el 77,5%, respectivamente. No se precisó especie ni sensibilidad en los hongos. Se encontraron bacilos gramnegativos productores de betalactamasas. En general, la identificación microbiológica y la vigilancia local de las resistencias deben realizarse como norma en estos pacientes para adecuar los esquemas empíricos de tratamiento.

Palabras clave: Neutropenia febril - Resistencia - Neoplasias hematológicas - Aislamientos microbiológicos

Microbiological isolates in patients with febrile neutropenia and hematological neoplasias

SUMMARY

We studied the frequency of culture isolation, type of microorganism isolated and local pattern of resistance in 309 adult febrile neutropenic inpatients with hematological neoplasm, who were hospitalized between January 1998 and December 2003, in Caracas University Hospital (Hospital Universitario de Caracas), in Venezuela. There were 576 febrile neutropenic episodes. Organisms were isolated in 41% of 940 cultures. The most common organisms involved were gram-negative bacilli (48%), followed by gram-positive cocci (35.1%), fungal (11.5%) and other agents (5.4%). Coagulase-negative staphylococci (22.4%) and *Escherichia coli* (13.4%) were the most isolated; 58.5% of 479 agents isolated had an antibiogram; 62.2% of coagulase-negative staphylococci and 23.1% coagulase-positive staphylococci were oxacillin-resistant. We did not find any vancomycin-resistant organisms. The gram-negative antimicrobial sensitivity for imipenem was 96.2%, cefepime 81%, and ceftazidime 57.5%. Tazobactam-piperacillin and sulbactam-cefoperazone were tested in 26% of antibiograms and had activity of 57.1% and 77.5%, respectively. Fungi were not characterized. Betalactamases producing gram-negative bacilli were found. In general, microbiological identification and local vigilance of antibacterial resistance pattern must be done routinely in these patients, in order to improve empiric therapy guidelines.

Key words: Febrile neutropenia - Resistance - Hematological neoplasias - Microbiological isolates

INTRODUCCIÓN

Las infecciones en los pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas se suelen manifestar con fiebre, recomendándose en múltiples guías terapéuticas el uso temprano de esquemas empíricos de antimicrobianos escogidos basándose en factores tales como la estratificación del riesgo, los hallazgos clínicos y la actividad de los agentes más probables (1-8). Sólo en el 20% al 50% de los casos de neutropenia febril se logra documentación microbiológica, siendo en las últimas décadas el estafilococo coagulasa negativo el agente más aislado en múltiples reportes, quedando en segundo plano los bacilos gramnegativos (9-11).

Con este trabajo buscamos identificar en pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas y neutropenia febril las características locales de frecuencia, tipos de microorganismos aislados y patrones de resistencia de éstos.

MÉTODOS

De 931 historias de pacientes con neoplasias hematológicas hospitalizados entre enero de 1998 y diciembre de 2003, sólo se consideraron 309 que cumplieran los criterios de inclusión: mayores de 12 años, diagnóstico establecido de neoplasia hematológica, neutropenia febril documentada durante alguna hospitalización y serología negativa para el VIH.

Las definiciones de fiebre y neutropenia se basaron en los criterios de la *Infectious Disease Society of America* (8), mientras que los cultivos y antibiogramas se realizaron en el laboratorio de bacteriología del hospital, estos últimos por métodos manuales de disco de Kirby-Bauer e interpretados según las guías del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (12), evaluando la probable presencia de betalactamasas, igualmente con métodos de disco.

Para el procesamiento, tabulación y análisis estadístico se utilizaron los programas *Epi info 2000*TM (versión 1.1.2), *Statcal* y *Microsoft® Excel 2000*.

RESULTADOS

Resultados generales

Se incluyeron 309 pacientes con una edad promedio de 39,5 años (DE: 18,8 años), de los cuales el 59,2% eran hombres. La mortalidad general fue del 34,3%. Las neoplasias hematológicas predominantes fueron linfoma no Hodgkin (31,4%), leucemia mieloide aguda (24,9%), leucemia linfocítica aguda (20,4%), linfoma de Hodgkin (6,5%) y leucemia mieloide crónica (5,5%).

Se reportaron 465 hospitalizaciones con una estadía promedio de 50,5 días (DE 35,1 días, rango de 0 a 250 días). Se contabilizaron 576 episodios de neutropenia febril, con un promedio de 1,2 episodios por hospitalización (DE: 0,54).

De los 576 episodios de neutropenia febril se tomó por lo menos un lote de hemocultivo en el 97,7% de los episodios, un urocultivo en el 35,6% y un coprocultivo en el 14,9%.

Cultivos

De un total de 940 cultivos obtenidos se aisló por lo menos un agente en 385 (41%); discriminado en 263 de 589 hemocultivos (44,7%), 66 de 206 urocultivos (32%), 5 de 86 coprocultivos (5,8%), y 51 de 59 cultivos (86,4%) de muestras de otras procedencias, como piel, tejidos blandos, secreciones traqueales o exudados faríngeos.

Tipo de agentes y procesamiento del antibiograma

Se aislaron 479 agentes, discriminados en bacilos gramnegativos (48%), cocos grampositivos (35,1%), hongos (11,5%), bacilos grampositivos (4,4%) y cocos gramnegativos (1%). Individualmente predominaron los estafilococos coagulasa negativos (22,4%) y *Escherichia coli* (13,4%) (Tabla 1).

Se hizo antibiograma al 58,5% de los agentes, mientras que no se les realizó a la mayoría de los aislamientos poli-microbianos, en especial en las muestras de orina, y a *Staphylococcus* coagulasa negativos aislados en un solo fras-

Tabla 1. Discriminación del tipo de agente aislado.

Agentes	Total (%)
Estafilococos coagulasa negativos	107 (22,4)
<i>Escherichia coli</i>	64 (13,4)
Hongos	55 (11,5)
<i>Klebsiella</i> spp.	49 (10,2)
<i>Pseudomonas</i> spp.	38 (7,9)
Estafilococos coagulasa positivos	31 (6,5)
<i>Enterobacter</i> spp.	29 (6,1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	25 (5,2)
Difteroides	20 (4,2)
Otras enterobacterias	19 (3,9)
<i>Streptococcus</i> spp.	18 (3,8)
<i>Enterococcus</i> spp.	12 (2,5)
Otros	12 (2,5)
	479 (100)

Tabla 2. Sensibilidad bacteriana de los distintos agentes gramnegativos.

Agente (nº cepas)	Sensibilidad (%)								
	Imipenem	Cefepima	Ceftazidima	Piperacilina-tazobactam	Cefoperazona-sulbactam 75/30	Amoxicilina-ácido clav.	Aztreonam	Amikacina	Ciprofloxacino
<i>Escherichia coli</i> (51)	100	84,8	72,2	–	–	56,3	68	84,1	71,1
<i>Klebsiella</i> spp. (45)	100	75	37,1	35,7	–	34,8	47,1	50	89,3
<i>Pseudomonas</i> spp. (35)	96,7	87,1	62,1	73,3	87	–	73,3	75	85,7
<i>Enterobacter</i> spp. (24)	100	88,8	53,3	–	–	10	62,5	68,8	78,6
<i>Acinetobacter</i> spp. (17)	66,7	57,1	69,2	33,3	54,4*	–	18,7	33,375	–
Otras enterobacterias (16)**	92,9	84,6	61,5	–	–	–	–	–	–

**Acinetobacter* spp.: 45,5% de sensibilidad intermedia a 75/30 y 0% de resistencia a 75/30.

**Cuatro *Proteus* spp., cuatro *Salmonella* spp., tres *Serratia* spp., tres *Providencia alcalifaciens*, un *Citrobacter freundii* y una *Shigella sonnei*.

co de uno o más lotes de hemocultivos. No se precisó la sensibilidad de todas las cepas aisladas de difteroides, micrococos y *Neisseria* spp. por considerarlas contaminación, ni de los hongos por una falta rutinaria de procesamiento de estos agentes.

Sensibilidad bacteriana de los grampositivos

La resistencia a la oxacilina de los *Staphylococcus* coagulasa negativos fue del 62,2% y la de los coagulasa positivos del 23,1%. Sólo una de nueve cepas de *Streptococcus* spp. y una de cinco de *Enterococcus* spp. fueron resistentes a la penicilina. No se encontró resistencia a la vancomicina.

Sensibilidad bacteriana de los gramnegativos

En general los bacilos gramnegativos se mostraron sensibles al imipenem entre el 92% y el 100%, a excepción de

Acinetobacter spp., que presentó una sensibilidad mucho menor (Tabla 2). Se reportó la probable presencia de betalactamasas de espectro expandido en cepas de *E. coli* (3,9%), *Klebsiella* spp. (11,1%), *Enterobacter* spp. (4,2%) y en una de cuatro cepas de *Proteus* spp. En *Pseudomonas* spp. (22,8%) y *Enterobacter* spp. (12,5%) se encontraron betalactamasas inducibles.

La combinación de betalactámicos y aminoglucósidos reportó una menor sensibilidad que los betalactámicos solos en los bacilos gramnegativos (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Cultivos y aislamientos microbiológicos

El rendimiento de los hemocultivos fue del 44,7%, bajando al 29,5% al descartar probable contaminación o agentes sin antibiograma, lo cual es mayor a lo usualmente reportado en distintos estudios (menos del 20%) (1, 2, 6, 8, 9, 13).

Los hemocultivos se realizaron en casi todos los episodios de neutropenia febril, no así otros tipos de cultivos,

Tabla 3. Sensibilidad simultánea a los aminoglucósidos con otros antimicrobianos.

Betalactámicos	Aminoglucósidos		
	Sensible-sensible*	Sensible-resistente**	Resistente-resistente***
Imipenem	71,8%	25,3%	2,9%
Cefepima	63,1%	23,1%	13,8%
Ceftazidima	52,6%	20,4%	27%
Cefoperazona-sulbactam	53,2%	27,7%	19,1%
Piperacilina-tazobactam	38,3%	25,5%	36,2%

*Cepas sensibles simultáneamente a betalactámicos y aminoglucósidos.

**Cepas resistentes o intermedias a uno de los dos grupos de antimicrobianos.

***Cepas resistentes o intermedias a ambos grupos de antimicrobianos.

que se realizaron ocasionalmente según la clínica de los pacientes, en función de criterios médicos o recomendaciones establecidas (2, 9-13).

A diferencia del predominio de los grampositivos, descrito igualmente en otro trabajo local (14), nosotros encontramos un mayor aislamiento general de gramnegativos. Se desconocen las causas de esta tendencia, pero estos hallazgos se han observado también en lugares con poco uso de antibioticoterapia profiláctica y en otros países latinoamericanos y en desarrollo (15-24).

En nuestros pacientes no se identificó género ni especie en 50 de 55 hongos aislados, ni se realizaron pruebas de sensibilidad, lo cual indica una falla en el necesario procesamiento de estos agentes para definir una adecuada aproximación terapéutica (25-28).

Resistencia bacteriana

Ante la sospecha de infecciones por agentes grampositivos, el uso empírico de la vancomicina se reafirma, basándose en la alta frecuencia de estafilococos resistentes a la meticilina, y algunos estreptococos y enterococos resistentes a la penicilina (1-14).

Con respecto a los bacilos gramnegativos no fermentadores (13,1% de todos los aislamientos), resulta un problema la presencia de cepas multirresistentes (*Pseudomonas* spp. 2,9% y *Acinetobacter* spp. 23,5%).

Al discriminar los porcentajes de resistencia descritos en nuestro grupo y compararlos con la resistencia general del hospital para los años del estudio, encontramos en nuestro trabajo una menor resistencia al imipenem en *Pseudomonas* spp. (3,3% frente a 24,1%; $p = 0.008$) y a la ceftazidima en *Acinetobacter* spp. (30,8 frente a 72,5%; $p = 0.002$), mientras que la resistencia a la cefepima fue mayor en *E. coli* (15,2% frente a 4,7%; $p = 0.006$).

En relación a los gramnegativos, se demostró una mayor sensibilidad al imipenem y la cefepima, mientras que la alta resistencia a la ceftazidima y a piperacilina-tazobactam cuestiona su indicación sistemática y empírica en nuestro centro (5, 8, 10). Por otro lado, la combinación de aminoglucósidos y betalactámicos fue menos activa que los betalactámicos solos, por lo que no podemos recomendarla hasta que no existan estudios comparativos que favorezcan o no su uso (17, 29-32).

CONCLUSIONES

La utilidad de los cultivos, en especial de los hemocultivos, en los pacientes con neutropenia febril es incuestionable, independientemente de su bajo rendimiento. Es de

gran importancia la identificación microbiológica de las infecciones en los pacientes neutropénicos febriles, así como la vigilancia local de la resistencia en este grupo, para poder adecuar los esquemas empíricos de tratamiento. En nuestro centro la vancomicina se mantiene como fármaco empírico de elección para los grampositivos, mientras que para los gramnegativos las opciones están prácticamente limitadas al imipenem y la cefepima, lo cual implica un grave problema considerando el aumento de la resistencia de los agentes no fermentadores y la presencia de betalactamasas, que limitan aún más estas opciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Pizzo, P. *Fever in immunocompromised patients*. N Engl J Med 1999; 341: 893-899.
- Sadfar, A., Armstrong, D. *Infectious morbidity in critically ill patients with cancer*. Crit Care Clin 2001; 17: 531-570.
- Giamarellou, H., Antoniadou, A. *Infectious complications of febrile leukopenia*. Inf Dis Clin North Am 2001; 15: 457-482.
- Rolston, K. *New trends in patient management: Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia*. Clin Infect Dis 1999; 29: 512-521.
- Masaoka, T. *Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: Executive summary*. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl. 1): S49-S52.
- Hughes, W., Armstrong, D., Bodey, G. y cols. *2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751.
- García, J., Gobernado, M., Gomis, M. y cols. *Guía clínica para la evaluación y tratamiento del paciente neutropénico con fiebre*. Rev Esp Quimioterap 2001; 14: 75-83.
- Freifeld, A., Baden, L., Brown, A. y cols. *Fever and neutropenia. The National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guideline*. J National Comprehensive Cancer Network 2004; 2: 390-432.
- Jones, R. *Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia*. Clin Infect Dis 1999; 29: 495-502.
- Zinner, S. *Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on gram-positive and resistant bacteria*. Clin Infect Dis 1999; 29: 490-494.
- Kanamaru, A., Tatsumi, Y. *Microbiological data for patients with febrile neutropenia*. Clin Infect Dis 2004; 39 (Suppl. 1): S7-S10.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Disk diffusion: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 2003; M 100-S13. Vol. 23, N 1. (Traducción del Laboratorio de Antimicrobianos del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos Malbrán, Buenos Aires, Argentina.)
- Yoshida, M., Ohno, R. *Current antimicrobial usage for the management of infections in leukemic patients in Japan*. Clin Infect Dis 2004; 39: S11-S14.
- Pinto, J., Zalzman, J. Factores relacionados con la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril asociada a tratamiento quimioterapéutico para leucemia mieloide aguda. Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas, 2001. Trabajo Especial de Investigación de Medicina Interna, sin publicación.
- Puga, P., Puga, I., Cabrera, M. y cols. *Neutropenia febril de alto riesgo en leucemia aguda. Experiencia en un hospital público*. Programa

- Nacional de Drogas Antineoplásicas del Adulto (PANDA), Hospital del Salvador, 1991-2001. Rev Med Chile 2003; 131: 1023-1030.*
16. Viscoli, C., Castagnola, E. *Treatment of febrile neutropenia: What is new?* Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 377-382.
 17. Rolston, K. *Management of infections in the neutropenic patient. Annu Rev Med 2004; 55: 519-526.*
 18. Carratalá, J., Fernández, A., Tubau, F., Callis, M., Gudiol, F. *Emergence of quinolone-resistant Escherichia coli bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. Clin Infect Dis 1995; 20: 557-560.*
 19. Gaytan, J., Mateos, E., Sánchez, E. y cols. *Microbiological findings in febrile neutropenia. Arch Med Res 2000; 31: 388-392.*
 20. Philpott-Howard, J. *Management of infection in neutropenic patients. Curr Opin Infect Dis 1997; 10: 255-261.*
 21. Murphy, M., Brown, A., Sepkowitz, K., Bernard, E., Kiehn, T., Armstrong, D. *Fluoroquinolone prophylaxis for the prevention of bacterial infections in patient with cancer – Is it justified?* Clin Infect Dis 1997; 25: 346-347.
 22. Lai, H., Hsueh, P., Chen, Y. y cols. *Bacteremia and oncological children with febrile neutropenia: Experience in a tertiary medical center in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect 2003; 36: 197-202.*
 23. Velasco, E., Byington, R., Martins, C., Schirmer, M., Dias, L., Gonçalves, V. *Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: A prospective look at clinical microbiology aspects. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 542-549.*
 24. Montero, E., Tarazona, C. *Neutropenia febril: Factores de riesgo en pacientes hemato-oncológicos. Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas, 2004. Trabajo Especial de Investigación de Medicina Interna, sin presentación ni publicación.*
 25. Eggimann, P., Garbino, J., Pittet, D. *Management of Candida species infections in critically ill patients. Lancet Infect Dis 2003; 12: 772-785.*
 26. Wingard, J. *Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. Clin Infect Dis 2004; 39: S38-S43.*
 27. Pappas, P., Rex, J., Sobeml, J. y cols. *Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-189.*
 28. Perea, S., Patterson, T. *Antifungal resistance in pathogenic fungi. Clin Infect Dis 2002; 35: 1073-1080.*
 29. Del Favero, A., Menichetti, F., Martino, P. y cols. *A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial compared piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001; 33: 1295-1301.*
 30. Tamura, K., Imajo, K., Akiyama, N. y cols. *Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2004; 39: S15-S24.*
 31. Sanz, M., López, J., Lahuerta, J. y cols. *Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: Results of an open, randomized, multicentre trial. J Antimicrob Ther 2002; 50: 79-88.*
 32. Raad, I., Escalante, C., Hachem, R. y cols. *Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: A prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. Cancer 2003; 98: 1039-1047.*