

Frecuencia de microorganismos aislados en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre que cuentan con dispositivos vasculares y su evolución clínica

José Guillermo Vázquez Rosales, Margarita García Muñoz, Rocío Fortanelli Rodríguez, Gloria Huerta García, Fortino Solórzano Santos, María Guadalupe Miranda Novales

Microorganisms isolated from neutropenic pediatric patients with vascular devices and their clinical evolution

Fecha de aceptación: mayo 2006

Resumen

Objetivos. Determinar las especies bacterianas y su distribución porcentual de las bacterias aisladas en hemocultivos tomados a través de catéter venoso central (CVC), en pacientes con neutropenia severa y fiebre, así como analizar su evolución clínica de acuerdo con el tratamiento recibido.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo realizado en un hospital pediátrico de alta especialidad de la ciudad de México. Del total de hemocultivos que llegaron al laboratorio de microbiología de enero a diciembre del 2002, se seleccionaron 32 que correspondieron a aquellos tomados a través de CVC, provenientes de pacientes hemato-oncológicos con neutropenia y fiebre. Se analizó la evolución clínica en función de la especie bacteriana y del tratamiento recibido, retiro de catéter, frecuencia de microorganismos aislados, y su sensibilidad a antimicrobianos.

Resultados. Fueron analizados 32 hemocultivos obtenidos a través del dispositivo vascular de 29 pacientes y se revisaron sus expedientes clínicos. El género bacteriano más frecuente fue *Staphylococcus sp* (22%) y en conjunto los bacilos gram negativos se recuperaron en 72% de los casos y, de éstos, *Klebsiella sp* (22%) fue el germen más frecuente. Entre los gram positivos el más frecuente fue *Staphylococcus coagulasa negativa* (15.6%). En 62% de los pacientes la fiebre remitió antes de los primeros tres días de tratamiento, siendo ligeramente más prolongada en los pacientes con aislamiento de bacilos gram negativos. En 72% de los pacientes que recibieron un esquema empírico de amplio espectro, la fiebre disminuyó en las primeras 72 horas, mientras que en aquellos con un esquema dirigido a cocos gram positivos sólo 27% lo hicieron.

Conclusiones. Los bacilos gram negativos fueron los microorganismos más frecuentemente aislados de hemocultivos tomados a través de dispositivos vasculares en pacientes con neutropenia y fiebre. La mejor evolución se observó en aquellos pacientes que recibieron un esquema antimicrobiano empírico inicial con adecuada cobertura para bacilos gram negativos.

Palabras clave: neutropenia, catéter venoso, bacteremia.

Abstract

Objectives. To determine the frequency of microorganisms isolated from blood cultures obtained through central venous catheters (CVC), in patients with neutropenia and fever, and describe the clinical outcome according to the antimicrobial treatment.

Patients and methods. Retrospective study performed in a tertiary care level pediatric center in Mexico City. From all the blood cultures processed in the clinical laboratory, from January to December 2002, 32 were selected corresponding to samples taken through CVC from hemato-oncologic patients with fever and neutropenia. Frequencies according to species were registered and the clinical outcome in response to the antimicrobial treatment, withdrawal of the catheter, type of bacteria isolated and susceptibility profile was evaluated.

Results. Thirty-two positive blood cultures obtained through CVC from 29 patients were included. Clinical files were analyzed. The microorganisms more frequently isolated were gram-negative bacilli (72%), of them *Klebsiella sp* in 22%. Of the gram-positive bacteria, coagulase-negative *Staphylococcus* predominated (15.6%). In 62% of the

Servicio de Infectología. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia: Dr. José Guillermo Vázquez Rosales

Servicio de Infectología. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP 06725, Delegación Cuauhtémoc, México D.F. Tel. 5627-6900 ext. 22463. Dirección electrónica: vazquill@aol.com

patients, the defervescence of fever occurred in the first 72 h of treatment, scarcely more prolonged in patients with gram-negative bacteremia. In 72% of the patients that received broad-spectrum empirical treatment fever disappeared in the first 72 h, while in patients with an scheme restricted to gram-positive cocci, fever remitted in only 27%.

Conclusions. Gram-negative bacilli were the most frequent microorganisms isolated from blood cultures taken through CVC in patients with fever and neutropenia. Best outcome was observed in patients that received a broad-spectrum antimicrobial therapy.

Keywords: *neutropenia, venous catheter, bacteremia.*

Antecedentes

Una de las complicaciones en el tratamiento de los pacientes con cáncer es el desarrollo de toxicidad medular, manifestada por disminución en el número de neutrófilos, que los somete al riesgo de desarrollar una infección grave.¹

La presencia de fiebre en un paciente con neutropenia severa es indicativa de que se ha establecido un proceso infeccioso evidente u oculto. Se ha reportado que al menos la mitad de los pacientes que cursan con tales características desarrollan un proceso infeccioso y que al menos una quinta parte de los pacientes con neutropenia menor a 100 cel/mm³ cursa con bacteremia. Los sitios anatómicos primarios de infección incluyen a menudo el tracto gastrointestinal, donde la quimioterapia induce daño en la mucosa permitiendo la invasión de organismos oportunistas. Otro es la piel, donde algunos procedimientos invasivos, como la colocación de catéteres, proveen una puerta de entrada a microorganismos.²

Los agentes etiológicos de los episodios de fiebre en pacientes neutropénicos difieren según el centro hospitalario que lo refiera; en algunos, los cocos gram positivos se han convertido en los últimos años en los agentes causales más frecuentes de los episodios febriles (70%). Sin embargo, los bacilos gram negativos siguen teniendo un papel significativo en las infecciones graves.³

De los primeros, comúnmente los más aislados en hemocultivos son: *Staphylococcus aureus*, estreptococos alfa y beta hemolíticos. Las infecciones por bacilos gram negativos más frecuentes son las causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Además, la necesidad de un tratamiento antibiótico prolongado asociado a neutropenia prolongada predispone a los pacientes a infecciones oportunistas por hongos, especialmente *Candida* y *Aspergillus*.⁴

Puesto que la progresión de una infección en un paciente neutropénico puede ser rápida y que en los momentos iniciales la distinción clínica entre un paciente con un proceso infeccioso bacteriano y uno no infectado puede ser difícil, la terapia antimicrobiana debe ser administrada rápidamente al inicio de la fiebre. Por otra parte, como la etiología de la infección no puede predecirse por los síntomas o los signos físicos, el tratamiento inicial exige el empleo de antibióticos de amplio espectro, debiendo considerarse el tipo, la frecuencia de aparición, y la susceptibilidad antimicrobiana de aislados provenientes de otros pacientes en el mismo hospital.⁵

Las infecciones relacionadas a líneas vasculares en pacientes hemato-oncológicos son una causa frecuente de morbilidad, que ocurren entre 8 y 55% de este grupo de pacientes; de hecho, se ha identificado que la neutropenia es un factor de riesgo mayor para estas infecciones.⁶

Asimismo, se ha reportado que en pacientes con accesos vasculares, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa* son los agentes etiológicos aislados con más frecuencia, a menudo asociados a infección en el sitio de inserción. Sin embargo, otros agentes como *P. aeruginosa*, *S. malthophilia*, *C. jeikeium* y *Candida sp*, pueden ser también causa de colonización del dispositivo vascular. En pacientes neutropénicos febriles la tendencia al incremento de bacteriemia por gram negativos parece estar relacionada con infección de catéter.⁷

Por otra parte, además de la valoración de retiro de catéter, debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano amplio e intravenoso. Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), recomiendan la inclusión de vancomicina en el esquema empírico inicial en pacientes con algunas situaciones clínicas determinadas. Una de ellas es la sospecha clínica de

una infección grave relacionada al catéter (bacteriemia o celulitis). Sin embargo, el uso frecuente de vancomicina puede incrementar el riesgo del surgimiento de cepas enterococos resistentes al fármaco. Además el surgimiento de cepas de enterobacterias con patrones de resistencia muy amplios a antimicrobianos hace necesario que se conozca la verdadera frecuencia con la cual diversos microorganismos colonizan los dispositivos intravasculares en pacientes con neutropenia y fiebre que acuden a un hospital de tercer nivel con el fin de administrar el esquema antimicrobiano empírico más efectivo.⁸

El objetivo del presente trabajo fue conocer la frecuencia de los diferentes microorganismos aislados de hemocultivos tomados a través de catéteres centrales en niños con neutropenia y fiebre, así como conocer sus perfiles de susceptibilidad antimicrobiana y la evolución clínica con el tratamiento antimicrobiano empírico administrado.

Material y métodos

Diseño. Observacional y transversal.

Se revisaron los hemocultivos tomados a través del CVC enviados al laboratorio de microbiología durante el periodo de enero a diciembre de 2002. Se eligieron los casos positivos y se registró el microorganismo aislado, así como su patrón de sensibilidad antimicrobiana. Se tomaron los expedientes de los pacientes a los cuales correspondían dichos aislamientos y se seleccionaron los correspondientes a pacientes con neutropenia y fiebre. La información correspondiente a las variables demográficas, diagnóstico hemato-oncológico, datos clínicos de infección local o sistémica, grado de neutropenia y evolución clínica con el primer esquema antimicrobiano empírico, fue registrada.

Métodos estadísticos

Se utilizó estadística descriptiva mediante porcentajes para el establecimiento de la frecuencia de los microorganismos, sensibilidad y hallazgos clínicos.

Resultados

En el periodo elegido se obtuvieron 61 hemocultivos tomados a través del catéter venoso central, revisando los expedientes clínicos y seleccionando a 29 pacientes que reunieron los criterios.

Estos 29 pacientes presentaron 32 episodios de fiebre y neutropenia asociados a presencia de catéter venoso central.

La edad de los pacientes tuvo un rango de 1.3 a 15.3 años con mediana de 8.3 años, 17 (53.1%) fueron del sexo masculino (Cuadro 1). En el Cuadro 2 se describen los diagnósticos de la enfermedad hemato-oncológica que presentaban, 19 (59.4%) correspondieron a leucemias o linfomas.

Cuadro 1
Principales características clínicas y de laboratorio de los 32 pacientes en estudio.

Característica	Valores
Edad (Md, Rango)	8.3 años (1.3-15.3)
Sexo Masc/Fem	17/15
Estancia hospitalaria (\bar{X} , Rango)	21 días (8-282)
Neutrófilos absolutos (\bar{X} , Rango)	194 cel/mm ³ (4-500)
Sospecha de infección de catéter n (%)	8 (25%)
Tipo de catéter (Transitorio/permanente)	13/19
Microorganismo aislado gram positivo/gram negativo	9/23

Cuadro 2
Diagnósticos de enfermedad hemato-oncológica.

Tipo de neoplasia	No. (%)
Leucemias o linfomas	19 (59.4)
Tumores del SNC	3 (9.4)
Anemia aplástica	3 (9.4)
Tumores óseos	3 (9.4)
Otros	4 (12.5)

En cuanto a las manifestaciones clínicas, 8 pacientes presentaron datos de infección en el sitio de inserción del CVC, 5 pacientes presentaron eritema y 4 secreción purulenta.

Respecto al tipo de catéter utilizado al inicio de la infección, 19 portaban catéter permanente y 13 catéter transitorio.

Microbiología

Los bacilos gram negativos fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia de los hemocultivos obtenidos a través de los CVC (72%); los cocos gram positivos se aislaron en 28%. En conjunto las enterobacterias fueron los microorganismos aislados con mayor frecuencia. En forma individual, *Klebsiella sp* se aisló en 22% de los casos; *E coli* en 12.5%, otros bacilos gram negativos como *Acinetobacter* en 9% y *Pseudomonas* también en 9%. Los microorganismos gram positivos aislados con mayor frecuencia fueron: *Staphylococcus* (22%), de los cuales *Staphylococcus coagulasa negativa* se encontró en 15.6% (Cuadro 3).

Cuadro 3
Principales agentes etiológicos aislados en hemocultivos obtenidos a través del CVC, en 32 eventos de fiebre y neutropenia en 29 pacientes.

Microorganismo aislado	No. (%)
<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	5 (15.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (6.3)
<i>Streptococo hemolítico</i>	1 (3.1)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (3.1)
<i>Escherichia coli</i>	4 (12.5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (6.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (9.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (12.5)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (6.3)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (6.3)
<i>Acinetobacter wolffii</i>	1 (3.1)
<i>Morganella morgagni</i>	1 (3.1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (6.3)
<i>Klebsiella ozonae</i>	1 (3.1)
Otras	1 (3.1)
Total	32 (100.0)

Respecto a la sensibilidad antimicrobiana de los bacilos gram negativos, sólo 5 de 23 aislamientos presentaron resistencia a cefepime, de ellos 3 fueron *S. maltophilia* y 1 de *P. aeruginosa*; 3 de 18 resultaron resistentes a cefotaxima y 2 de 18 resistentes a amikacina.

Evolución clínica

En 62% de los pacientes la fiebre remitió antes de los primeros tres días de tratamiento, siendo ligeramente más prolongada en los pacientes con aislamiento de bacilos gram negativos. En éstos la fiebre remitió en sólo 60% al tercer día de tratamiento, contra 66% de aquellos pacientes con aislamiento de cocos gram positivos. Seis (26%) del primer grupo presentaron fiebre aún al quinto día de tratamiento.

De los pacientes que incluyeron como esquema antimicrobiano empírico inicial dos antibióticos con actividad para gram negativos, 72% remitió la fiebre en las primeras 72 horas de tratamiento, mientras que quienes recibieron un esquema inicial dirigido a cocos gram positivos sólo en 27% se obtuvo remisión de la fiebre en las 72 horas iniciales.

En lo que se refiere a complicaciones, se reportaron dos eventos de choque séptico, identificándose como agente causal a *S. maltophilia*. Hubo tres defunciones con aislamiento de *S. maltophilia*, *E. coli* y *S. aureus*, respectivamente.

En relación con la estancia hospitalaria, ésta fue mayor en los pacientes con aislamiento de gérmenes gram negativos en comparación con los pacientes en los que se aislaron gram positivos, siendo mayor de 30 días en 10 pacientes del primer grupo y en uno del segundo. El dispositivo vascular fue retirado en forma inicial en 56% de los pacientes y se mantuvo en el resto.

Discusión

Durante las últimas dos décadas el abordaje de los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia ha implicado la hospitalización para la administración parenteral de antimicrobianos de amplio espectro hasta que se logra la defervescencia. Esta conducta ha disminuido considerablemente la mortalidad asociada a los episodios de neutropenia y fiebre.

Los esquemas antimicrobianos empíricos en este tipo de pacientes deben evaluarse periódicamente para tratar de encontrar un esquema que ofrezca la mayor cobertura para los microorganismos aislados con más frecuencia, con el fin de obtener mayor eficacia clínica.

Desde hace más de 30 años se han utilizado dispositivos intravasculares para facilitar la administración de soluciones endovenosas o medicamentos, sin embargo las infecciones relacionadas a estas líneas vasculares en pacientes neutropénicos febriles son una causa frecuente de morbilidad, llegando a afectar hasta 55% en los pacientes de este grupo. La neutropenia severa es considerada por sí misma como un factor de riesgo para su desarrollo.

Tradicionalmente se ha reportado a *S. aureus* y a estafilococo coagulasa negativa como los microorganismos etiológicos que más infecciones relacionadas a catéteres causan;⁹ sin embargo, en este estudio los que se aislaron con mayor frecuencia en los hemocultivos tomados a través de catéteres fueron los gram negativos, y de éstos las enterobacterias.

Una de las limitaciones de este estudio es que no todos los procesos de bacteremia pueden relacionarse con la colonización del CVC, pues no todos los pacientes estudiados tuvieron hemocultivos periféricos para valorar este fenómeno ni se obtuvieron cultivos de las puntas de los dispositivos una vez retirados. Es posible que algunos pacientes cursaran con bacteremia de origen endógeno por bacilos gram negativos y fueran captados por el hemocultivo central.

La IDSA señala en su guía para manejo de pacientes con neutropenia y fiebre la inclusión de vancomicina en un esquema antimicrobiano empírico inicial en pacientes con sospecha clínica de infección severa relacionada a catéter, debido a la elevada frecuencia de cocos gram positivos. El esquema de antimicro-

bianos empírico mayormente utilizado en nuestro hospital durante algún tiempo en pacientes con fiebre, neutropenia y catéter venoso central fue el que buscaba una adecuada cobertura contra *Staphylococcus*; sin embargo, con los resultados encontrados en este estudio, se hizo la recomendación de ampliar el esquema con cobertura hacia microorganismos gram negativos. Recientemente se ha reportado que *S. maltophilia* –un microorganismo multi-resistente– es una causa frecuente de colonización de líneas vasculares.¹⁰ En nuestro estudio, en dos pacientes se aisló dicho microorganismo, falleciendo uno de ellos por choque séptico.

El empleo de nuevos antimicrobianos con un espectro de acción más amplio y menor frecuencia de resistencia como cefepime y piperacilina/tazobactam, han permitido una mejor cobertura de los gérmenes que infectan a pacientes con neutropenia y fiebre con o sin dispositivos vasculares.⁸

Se han descrito otras medidas para reducir las infecciones relacionadas a dispositivos vasculares en pacientes neutropénicos, como el uso de catéteres recubiertos con antisépticos, los cuales han demostrado una sustantiva reducción en la infección de sitios de salida, túneles y colonización.¹¹

Se ha demostrado que el seguimiento de los pacientes con dispositivos vasculares por un equipo médico capacitado en la indicación, aplicación, curación y uso de estos dispositivos ha resultado en una menor incidencia de infecciones en el sitio de entrada, reducción de la morbilidad y pérdida de dispositivos vasculares.¹²

Bibliografía

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. *Quantitative relationships between circulation leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med 1966; 64: 328-340
2. Pauw B, Donnelly J. Infections in the immunocompromised host: General principles. En Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000: 3079-3090
3. Pizzo PA, Ladisch S, Robichaud K. *Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients*. Cancer 1980; 45: 206-207
4. Mullen C. *Ciprofloxacin in treatment of fever and neutropenia in pediatric cancer patients*. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 1138-1142
5. Pauw B, Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. En Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000: 3090-3102
6. Chambers S, Sanders J, Patton W, Ganly P, Birch M, Crump J, Spearing R. *Reduction of exit-site infections of tunneled intravascular catheters among neutropenic patients by sustained-release chlorhexidine dressings: results from a prospective randomized controlled trial*. J Hosp Infect 2005; 61: 53-61
7. Mermel L, Farr B, Sheretz R, Raad I, O'Grady N, Harris J, Craven D. *Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1249-1272
8. Hughes W et al. *2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-751
9. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratala J, Grana A, Gudiol F. *Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 291-296
10. Ladhani S, Gransden W. *Septicemia due to glucose non-fermenting, gram-negative bacilli other than Pseudomonas aeruginosa in children*. Acta Paediatr 2002; 91: 303-306
11. Jaeger K, Zenz S, Juttner B, Ruschulte H, Kuse E, Heine J, Piepenbrock S, Ganser A, Karthaus M. *Reduction of catheter-related infections in neutropenic patients: a prospective controlled randomized trial using a chlorhexidine and silver sulfadiazine-impregnated central venous catheter*. Ann Hematol. 2005;84:258-62
12. Recomendaciones para la prevención de infecciones relacionadas con catéteres intravasculares 9 Agosto 2002 CDC-HICPAC/ Vol. 51 No. RR-10