

Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia

Jesús Gaytán-Martínez¹, Maribel Ávila-Morán¹, José Antonio Mata-Marín¹, Eduardo Mateos-García¹, José Luis Fuentes-Allen¹, Jorge Vela-Ojeda², Abraham Majluf-Cruz^{3*} y Jaime García-Chávez²

¹Servicio de Adultos, Hospital de Infectología y ²Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.; ³Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F.

Resumen

La quimioterapia genera inmunosupresión que aumenta significativamente la frecuencia y gravedad de las infecciones. La neutropenia es el factor más importante para determinar la susceptibilidad a las infecciones. Nuestro objetivo fue establecer la prevalencia de infecciones bacterianas y sus patrones de susceptibilidad en pacientes oncohematológicos adultos con fiebre y neutropenia. Los cultivos se obtuvieron antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano empírico. Las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos fueron realizadas para todos los microorganismos considerados patógenos. Empleamos estadística descriptiva para cada variable. Las diferencias entre las proporciones se analizaron mediante prueba de χ^2 o con prueba exacta de Fisher. Se incluyeron 85 pacientes. La bacteriemia primaria fue la causa de fiebre más frecuente (52%). Los microorganismos más aislados fueron *Staphylococcus epidermidis* (54.2%), *Escherichia coli* (12.5%) y *Staphylococcus aureus* (8.3%). En las pruebas de susceptibilidad, 88.5% de las cepas de *S. epidermidis* fueron resistentes a oxacilina (concentración inhibitoria mínima [CIM] > 8 µl/ml); *E. coli* fue resistente a ceftazidima (50%) y a trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX) (83%). En conclusión, los gérmenes grampositivos son predominantes en pacientes con fiebre y neutropenia seguidos de los gramnegativos como *E. coli*. El predominio de los gérmenes grampositivos nos obliga a reconsiderar nuestros regímenes profilácticos y terapéuticos actuales para emplear en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Fiebre. Neutropenia. Susceptibilidad bacteriana. Neoplasias hematológicas.

Abstract

Chemotherapy induces immunosuppression which is associated with a significant increase in the frequency and severity of infections. Neutropenia is the most important factor in determining susceptibility to bacterial infections. Our aim was to establish the prevalence of bacterial infections and bacterial susceptibility patterns in patients with fever, neutropenia and hematological neoplasias. Cultures were obtained prior empirical antimicrobial treatment. Susceptibility tests to antibiotics were performed for all microorganisms considered pathogens. Descriptive statistics were used for each variable. Differences between proportions were estimated by means of χ^2 or Fisher's exact test. We included 85 patients. Primary bacteremia was the most frequent cause of fever (52%). Microorganisms most frequently isolated were: *S. epidermidis* (54.2%), *E. coli* (12.5%), *S. aureus* (8.3%). In susceptibility tests 88.5% of *S. epidermidis* strains were resistant to oxaciline (MIC > 8 µl/ml); *E. coli* was resistant to ceftazidime (50%) and trimethoprim/sulfamethoxazole (83%). In conclusion, gram-positive microorganisms are predominant in patients with fever and neutropenia followed by gram-negatives like *E. coli*. Predominance of gram-positives microorganism forces us to reconsider our current prophylactic and therapeutic antimicrobials regimens used in these patients.

KEY WORDS: Fever. Neutropenia. Bacterial susceptibility. Hematological neoplasia.

Correspondencia:

*Abraham Majluf Cruz
C.P. 12-1100, México 12, D.F.
E-mail: amajlufc@gmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 08-05-2011

Fecha de aceptación: 18-07-2011

Introducción

El uso de quimioterapia agresiva para el tratamiento de las neoplasias hematológicas y el trasplante de células precursoras hemopoyéticas (TCPH) induce inmunosupresión secundaria que se asocia con un aumento significativo en la frecuencia y gravedad de las infecciones en este grupo de pacientes. En pacientes bajo tratamiento oncológico, la neutropenia es el factor de riesgo más importante para sufrir una infección bacteriana o fúngica, y es posible que también contribuya en la gravedad de las infecciones causadas por virus y protozoarios.

El riesgo para desarrollar fiebre o infección debidas a la quimioterapia varía de 40-70%, siendo la gravedad y duración de la neutropenia los factores de riesgo más importantes¹⁻³. El uso empírico de agentes antimicrobianos ha producido cambios en la etiología de las infecciones bacterianas y, como consecuencia, esta práctica se asocia hoy fuertemente con mecanismos de resistencia bacteriana⁴. El uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro con propósitos profilácticos o terapéuticos induce la selección de cepas resistentes que se asocian con bacteriemia y superinfecciones por hongos. Por ejemplo, el uso de fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos se asocia frecuentemente con un aumento en la resistencia de *Staphylococcus*, *Streptococcus* y bacterias anaerobias. En casos con neutropenia grave, el uso de antibióticos con espectro limitado a grampositivos se asocia con superinfecciones debidas a bacterias gramnegativas^{5,6}.

Hace 20 años, los agentes bacterianos causantes de bacteriemia eran principalmente los gramnegativos. Hoy, en general y dependiendo de cada hospital, las principales bacterias aisladas en pacientes con neutropenia o cáncer son cocos aeróbicos grampositivos, siendo entre 60-70% de éstos *Staphylococcus* coagulasa negativo, *S. aureus*, *Streptococcus* del grupo *viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, otras bacterias gramnegativas como *E. coli* y enterobacterias como *Pseudomonas aeruginosa*⁷⁻¹².

Conocer la prevalencia de infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia febril y su susceptibilidad a los antibióticos es una prioridad en todo servicio hematológico, realice o no TCHP, para iniciar de manera pronta y efectiva el tratamiento empírico¹³⁻¹⁶. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue establecer el perfil de infecciones bacterianas y el de resistencia en un servicio de hematología en México.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio

Realizamos un estudio prospectivo de prevalencia de infecciones bacterianas y analizamos los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de pacientes con enfermedades oncohematológicas que presentaban fiebre y neutropenia.

Sujetos

Entre octubre de 2009 - octubre de 2010, incluimos a todos los pacientes adultos con neoplasias hematológicas que requerían quimioterapia o TCPH y que tenían fiebre y neutropenia en el Departamento de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza. Ninguno de ellos había recibido profilaxis con quinolonas al ingresar al estudio. La neutropenia se definió de la siguiente manera: a) cuenta absoluta de neutrófilos inferior a $500 \times 10^9/l$, o b) inferior a $1,000$ neutrófilos $\times 10^9/l$, con una disminución rápida y predecible hasta menos de $500 \times 10^9/l$ en un periodo de 24-48 h acompañado de fiebre (temperatura axilar > 38.3 o $38^\circ C$ durante 1 h o más). Las muestras para hemocultivos (al menos dos por paciente), cultivos de expectoración (al menos dos por paciente) y de puntas de catéteres se obtuvieron antes de la administración empírica de antimicrobianos.

Recolección de cultivos y técnica de procesamiento

Las muestras para hemocultivos y mielocultivos se colectaron en medio de cultivo para aerobios (Bact-Alert BioMérieux. INC, Durham, NC, USA), y se colocaron a $37^\circ C$ en un sistema automático Bact-Alert 3D. Diariamente, por un mínimo de 7 días, revisamos el registro gráfico automatizado para monitorear la evolución microbiana.

Una vez que se documentó crecimiento bacteriano se realizó una identificación preliminar por medio de tinción de Gram, y luego se hicieron las inoculaciones en medios específicos acorde a la sospecha microbiológica. Para el cultivo de puntas de catéter, 3 cm de la porción distal del mismo se depositaron en medio de transporte tipo Stuart para inocular en agar sangre y agar chocolate utilizando la técnica de rodamiento de Maki. Posteriormente, la punta fue colocada en un cultivo de infusión cerebro-corazón y el desarrollo de microorganismos se monitoreó las primeras 72 h; además, se hizo una evaluación semicuantitativa de acuerdo con las unidades formadoras de colonias (UFC) encontradas

en los platos de agar y a la turbidez del medio BHI; finalmente, de acuerdo con los hallazgos, se realizó la identificación preliminar por medio de una tinción de Gram y se inoculó en medios de cultivo específicos.

Para los cultivos de esputo, se le pidió al paciente remover las prótesis dentales y cepillar las encías y la lengua y colectar la primera expectoración en la mañana siguiente bajo supervisión directa por un médico. Esta muestra fue colocada en un contenedor estéril e inoculada posteriormente en el medio de cultivo para bacterias y hongos. Cualquier microorganismo fue considerado patógeno excepto si se trataba de *Staphylococcus* coagulasa negativo, en cuyo caso se requerían dos o más cultivos positivos.

Aislamiento y susceptibilidad

Todos los aislamientos fueron identificados en el laboratorio de microbiología del departamento de infectología por métodos rutinarios. La identificación de los microorganismos fue confirmada por el sistema Vitek-2 (BioMérieux Vitek) y métodos estándar de referencia. Además, se realizaron pruebas manuales como catalasa y coagulasa.

Las pruebas de susceptibilidad *in vitro* se realizaron para todos los microorganismos considerados patógenos por medio del sistema Bact-Alert 3D, el cual cuantifica la CIM de los antimicrobianos. Las pruebas de susceptibilidad fueron realizadas también para piperacilina/tazobactam (PIP/TAZ) en medio de Mueller-Hinton con el método de difusión en disco (Kirby-Bauer) para cocos aeróbicos grampositivos. En este caso, consideramos una cepa como sensible cuando el diámetro era superior a 18 mm; si era inferior a 17 mm se consideró resistente.

Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva utilizamos proporciones, promedios, medianas, desviaciones estándar y valores mínimos y máximos para cada variable. Las diferencias entre las proporciones fueron estimadas por medio de la prueba de χ^2 o con la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Características de la población estudiada y regímenes de quimioterapia

Incluimos 85 pacientes con fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia. La mediana de edad para el grupo total fue 33 años (rango: 16-83 años). Los diagnósticos de la neoplasia hematológica fueron leucemia aguda linfoblástica (LAL) (n = 31; 36.5%), leucemia aguda

Tabla 1. Características de 85 pacientes con fiebre y neutropenia

Edad (años)	n (%)
31-50	42 (49.5)
51-83	29 (34.1)
> 83	14 (16.4)
Sexo (hombre/mujer, n [%])	60 (70.6)/25 (29.4)
Diagnóstico hematológico	n (%)
LAL	31 (36.5)
LAM	30 (35.3)
TCPH autólogo	9 (10.6)
TCPH alogénico	7 (8.2)
LNH	2 (2.4)
Leucemia aguda bifenotípica	4 (4.7)
Mieloma múltiple	1 (1.2)
LNH del sistema nervioso central	1 (1.2)
Regímenes quimioterapéuticos	n (%)
Citarabina/idarrubicina	27 (31.8)
Citarabina/mitoxantrona	10 (11.8)
Citarabina/etopósido/idarrubicina	3 (3.5)
Hyper-CVAD	17 (20)
Condicionamiento para TCPH	16 (18.8)
Otros	12 (14.1)
Cuenta absoluta de neutrófilos (x10 ⁹ /l)	
< 100	53 (62.4)
100-499	32 (37.6)

LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAM: leucemia aguda mieloblástica; TCPH: trasplante de células progenitoras hemopoyéticas; LNH: linfoma no Hodgkin.

mieloblástica (LAM) (n = 30; 35.3%), leucemia bifenotípica aguda (n = 4; 4.7%), TCPH autólogo (n = 9; 10.6%), TCPH alogénico (n = 7; 8.2%), linfoma no Hodgkin (LNH) (n = 2; 2.4%), mieloma múltiple (n = 1; 1.2%), y LNH del sistema nervioso central (n = 1; 1.2%).

Las cuentas de neutrófilos se encontraron entre 0 (n = 21) y 470 (n = 1) × 10⁹/l (promedio = 120 neutrófilos × 10⁹/l). Los regímenes quimioterapéuticos más frecuentemente indicados fueron citarabina e idarubicina (n = 27; 31.8%), citarabina y mitoxantrona (n = 10; 11.8%), citarabina, etopósido e idarubicina (n = 10; 3.5%), ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona, alternando con metotrexato y citarabina (Hyper-CVAD) (n = 17; 20%). Los regímenes de condicionamiento para TCPH se indicaron acorde con la enfermedad

Tabla 2. Cuenta absoluta de neutrófilos acorde al régimen quimioterapéutico

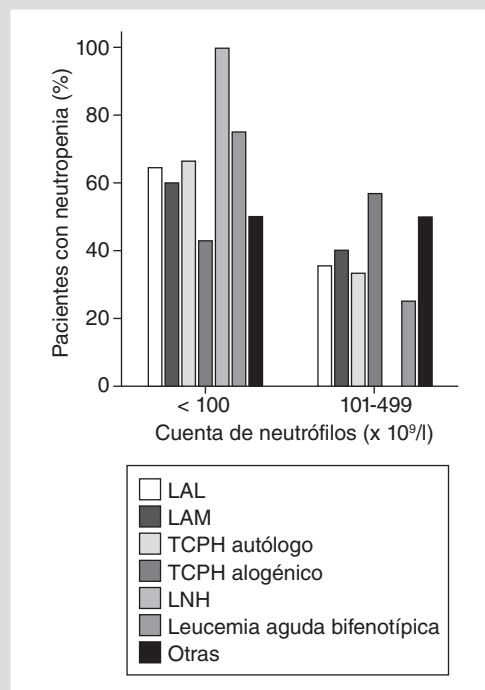
Régimen quimioterapéutico	Cuenta absoluta de neutrófilos ($\times 10^9/l$)			*p
	< 100	100-499	Total	
Citarabina/ idarubicina	16	11	27	0.87
Citarabina/ mitoxantrona	9	1	10	0.08
Citarabina/ etopósido/ idarubicina	3	0	3	0.28
TCPH	15	1	16	0.01
Hyper-CVAD [†]	9	8	17	0.53
Otros [‡]	1	11	12	< 0.001
Total	53	32	85	

*Prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher.

[†]Régimen en dos fases. Primera fase: ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona. Segunda fase: metotrexato y citarabina.

[‡]Mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin del sistema nervioso central.

TCPH: trasplante de células progenitoras hemopoyéticas.

**Figura 1. Distribución de los diagnósticos hematológicos de acuerdo con el grado de neutropenia.**

hematológica. Los pacientes con diagnóstico de LAM o LAL recibieron busulfán y ciclofosfamida; los enfermos con LNH recibieron carmustina, etopósido y citarabina ($n = 16$; 18.8%) (Tabla 1). Treinta y cuatro pacientes (40%) tuvieron mucositis orofaríngea, casi todos en grado IV.

Causas de la fiebre

La bacteriemia primaria fue la causa más frecuente de fiebre (52%), seguida de infecciones relacionadas con el catéter (30%), neumonía (10%), e infecciones de tejidos blandos (8%). El grado de neutropenia dependió del esquema quimioterapéutico; por ejemplo, en 16 pacientes sometidos a condicionamiento para TCPH la cuenta de neutrófilos fue inferior a $100 \times 10^9/l$ en 15 casos (93%), y entre $100-499 \times 10^9/l$ en sólo un individuo (7%) ($p = 0.01$) (Tabla 2). El grado de neutropenia fue muy similar, independientemente del diagnóstico hematológico, mientras que su incidencia tuvo una variación amplia (Fig. 1).

Microorganismos aislados

Obtuvimos una muestra de hemocultivo de cada paciente cuando se documentó la presencia de la fiebre. Se realizó un total de 189 hemocultivos y 97 (51%)

fueron positivos en 48 pacientes. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *S. epidermidis* ($n = 26$; 54.2%), *E. coli* ($n = 6$; 12.5%), *S. aureus* ($n = 4$; 8.3%), *Enterococcus faecium* ($n = 3$; 6.3%), *Klebsiella pneumoniae* ($n = 3$; 6.3%), *S. maltophilia* ($n = 3$; 6.3%), *A. calcoaceticus* complejo *baumannii* ($n = 2$; 4.1%), y *P. aeruginosa* ($n = 1$; 2.0%) (Fig. 2). Otros cultivos positivos se obtuvieron de puntas de catéteres (10/12; 83.3%), y los microorganismos aislados fueron *S. epidermidis* (4/10; 40%), *A. calcoaceticus* complejo *baumannii* (2/10; 20%), *S. aureus* (1/10; 10%), *E. faecium* (1/10; 10%), *S. maltophilia* (1/10; 10%), y *P. aeruginosa* (1/10; 10%). Los cultivos de esputo se realizaron en 10 pacientes, pero sólo dos de ellos fueron positivos (*K. pneumoniae* y *S. aureus*). Realizamos un total de seis coproparasitoscópicos y coprocultivos, y todos fueron negativos. Realizamos dos mielocultivos, y en ambos los resultados fueron negativos.

Patrones de susceptibilidad antimicrobiana

Las pruebas de susceptibilidad mostraron que 88% de las cepas de *S. epidermidis* eran resistentes

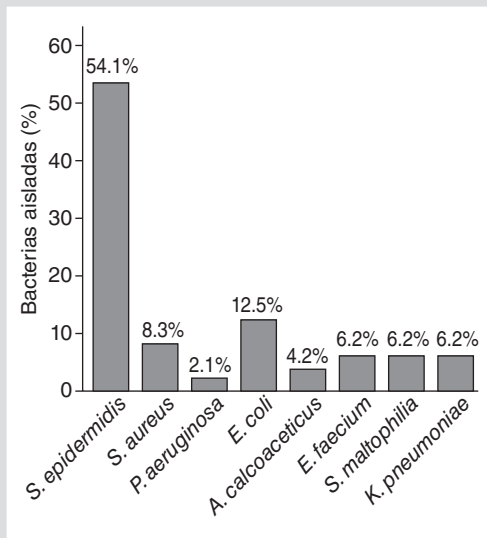


Figura 2. Microorganismos aislados en pacientes con fiebre y neutropenia.

a oxacilina (CMI > 8 µg/ml), y en el 80% a TMP/SMX (CMI = 160 µg/ml), y ciprofloxacino (CMI > 4 µg/ml). Asimismo, 38% de estas cepas fueron resistentes a rifampicina pero 100% sensibles a vancomicina (Tabla 3).

Todas las cepas de *E. faecium* fueron resistentes a los antibióticos β-lactámicos en una prueba de sinergia negativa, pero fueron susceptibles a los glucopéptidos. Las pruebas de susceptibilidad realizadas en microorganismos gramnegativos mostraron un índice de resistencia alto. *E. coli* fue resistente a ceftazidima en el 50% de los casos (CMI = 16 µg/ml); la resistencia a

Tabla 3. Patrones de resistencia a antibióticos de bacterias aerobias grampositivas

Antibiótico	<i>S. epidermidis</i> (n = 54%)	<i>S. aureus</i> (n = 4%)	<i>E. faecium</i> (n = 3%)
Oxacilina	48 (88.5)	3 (75)	3 (100)
Vancomicina	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rifampicina	21 (38.8)	1 (25)	3 (100)
TMP/SMX	44 (81.4)	2 (50)	3 (100)
Ciprofloxacino	44 (81.4)	3 (75)	3 (100)

TMP/SMZ: trimetoprima/sulfametoxazol.

TMP/SMX fue 83% (CMI > 160 µg/ml). Las cepas de *K. pneumoniae* fueron resistentes a TMP/SMX en 83%, y de éstas, 33% fueron resistentes a cefalosporinas y aminoglucósidos. *A. calcoaceticus* fue sensible a todos los antibióticos, y *S. maltophilia* mostró un gran nivel de resistencia a TMP/SMX (CIM > 320 µg/ml) (Tabla 4).

No encontramos asociación significativa entre la clase y la frecuencia de los microorganismos aislados y el nivel de neutropenia (Fig. 3 y Tabla 5). Todas las cepas de microorganismos aeróbicos grampositivos fueron sometidos a pruebas de susceptibilidad en difusión en disco para PIP/TAZ (n = 33); encontramos susceptibilidad en 84% en las cepas de *S. epidermidis* y en 50% de las de *S. aureus*. Todas las cepas de *E. faecium* fueron resistentes.

Discusión

Encontramos una alta prevalencia de bacterias grampositivas entre pacientes con neutropenia, tal y

Tabla 4. Patrones de resistencia de antibióticos a bacterias aerobias gramnegativas

Medicamento	<i>E. coli</i> (n = 6%)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 3%)	<i>P. aeruginosa</i> (n = 1%)	<i>A. calcoaceticus</i> (n = 2%)	<i>S. maltophilia</i> (n = 3%)
Amikacina	1 (16.7)	1 (33.4)	1 (100)	0 (0)	1 (33.4)
Ceftazidima	3 (50)	1 (33.4)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Cefepime	2 (33.4)	1 (33.4)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
PIP/TAZ	3 (50)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
TMP/SMX	5 (83.4)	2 (66.7)	1 (100)	0 (0)	2 (66.7)
Ciprofloxacino	1 (16.7)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Imipenem	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	2 (66.7)

TMP/SMZ: trimetoprima/sulfametoxazol; PIP/TAZ: piperacilina/tazobactam.

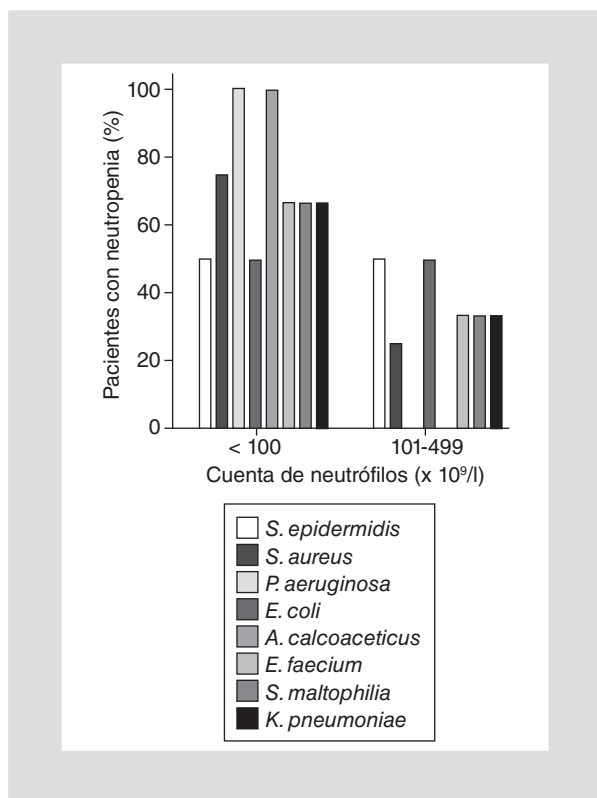


Figura 3. Distribución de las bacterias aisladas de acuerdo con el grado de neutropenia.

como se ha observado en otros centros hematológicos en la última década. Entre los microorganismos de mayor importancia clínica, *S. epidermidis* se identificó en 54% de los casos, *S. aureus* en 8%, y *E. faecium* en 6% de todos los casos. Entre los gramnegativos, *E. coli* fue el germen más frecuentemente encontrado (12%), y es de llamar la atención que *S. maltophilia* y *A. calcoaceticus* tuvieron una frecuencia de 6 y 4%, respectivamente. La importancia de estos microorganismos radica en el hecho de que se identifican con una frecuencia relativamente alta en pacientes con enfermedades oncológicas y se asocian con morbilidad alta. En consecuencia, su aislamiento es una indicación para retirar el catéter intravascular. En esta población la reducción de la incidencia de infecciones por *E. coli* puede atribuirse a la profilaxis con quinolonas (especialmente ciprofloxacino) así como al uso cada vez más amplio de guías de tratamiento para bacterias gramnegativas, particularmente *P. aeruginosa*. Sin embargo, en contraste con trabajos internacionales de EE.UU., Japón y Europa en los que se describe una alta incidencia de infecciones intrahospitalarias por *P. aeruginosa*, nosotros aislamos una sola cepa multirresistente de este microorganismo.

Tabla 5. Bacterias aisladas acorde a la cuenta de neutrófilos totales

Bacteria	Cuenta de neutrófilos		Total	p
	< 100	100-499		
<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	

La información disponible en México se basa en datos publicados hace mucho tiempo, por lo que ya no refleja el estado actual de los mismos hospitales. Uno de estos estudios incluyó 26 pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia¹⁷. Los microorganismos más aislados en 89 hemocultivos fueron *S. aureus* y enterobacterias. Sin embargo, el estudio no describe el grupo de enterobacterias y no informa los patrones de susceptibilidad de las bacterias aisladas. Por lo tanto, es difícil establecer hoy una estrategia empírica exitosa a partir de estos resultados.

El aumento en la prevalencia de infecciones debidas a microorganismos grampositivos puede atribuirse a diversos factores, por ejemplo, el uso cada vez más frecuente de catéteres intravasculares y su estancia cada vez más prolongada. Otro factor que puede ser relevante en infecciones causadas por bacterias grampositivas es la presencia de mucositis, la cual afecta hasta a 40% de los pacientes, y que es consecuencia del uso de citarabina en casi todos los regímenes quimioterapéuticos^{18,19}. La prevalencia elevada de infecciones debidas a microorganismos grampositivos (69%) y la disminución subsecuente de infecciones por gramnegativos (31%) encontradas en nuestro estudio indican la necesidad de ajustar los tratamientos empíricos actuales en pacientes neutropénicos. Parece importante intentar otros regímenes que cubran al paciente contra bacterias grampositivas, por ejemplo, PIP/TAZ o cefepime. Esto puede ser muy importante en pacientes con factores predisponentes para infec-

ciones por grampositivos tales como mucositis, uso prolongado de catéteres intravasculares o uso previo de ciprofloxacino profiláctico²⁰⁻²².

La comparación de los patrones de susceptibilidad de un estudio publicado hace 9 años, a diferencia de nuestro estudio, muestra que identificar los factores que favorecen la resistencia a antimicrobianos es crucial para diseñar regímenes empíricos apropiados. Además, encontramos que la susceptibilidad de microorganismos como *A. calcoaceticus* y *S. maltophilia* no es igual a la descrita en la literatura²³. Por ejemplo, *S. maltophilia* tiene una resistencia intrínseca a todos los carbapenems, sin embargo, en nuestro estudio, no encontramos resistencia a estos antimicrobianos; por el contrario, encontramos una resistencia alta a TMP/SMX.

Este dato es muy importante ya que TMP/SMX es uno de los antimicrobianos con actividad terapéutica más alta. Por otra parte, no pudimos encontrar cepas de *A. calcoaceticus* resistentes a antimicrobianos a pesar de que realizamos múltiples pruebas de susceptibilidad para confirmar estos datos. Debemos mencionar que para este germen ya se ha descrito un espectro amplio de resistencia a múltiples antimicrobianos incluyendo carbapenems. Por lo tanto, es necesario identificar los factores asociados con infecciones causadas por este agente para individualizar los posibles regímenes antimicrobianos. En relación con los patrones de susceptibilidad de *S. epidermidis* y *S. aureus* a oxacilina, encontramos que 88 y 75% de las cepas fueron resistentes, respectivamente, sin encontrar resistencia a glucopéptidos.

Finalmente, la especie de *Enterococcus* predominante en este estudio fue *E. faecium*, la cual mostró resistencia en las pruebas de sinergismo, aunque 100% de las cepas fueron sensibles a vancomicina.

Un estudio más reciente con 496 pacientes neutropénicos en México incluyó 114 casos de neoplasias hematológicas. Los aislamientos microbianos fueron grampositivos en 75% de los pacientes, y bacterias gramnegativas en 25%. Sin embargo, este estudio fue diseñado para buscar infecciones relacionadas con catéteres endovasculares. Por lo tanto, esta información no es del todo útil para establecer los agentes involucrados en las infecciones en pacientes neutropénicos con fiebre.

En nuestra institución, dos estudios previos intentaron establecer la prevalencia de infecciones por agentes bacterianos que complicaban a los pacientes neutropénicos con fiebre y que eventualmente desarrollaban un proceso infeccioso. El primer estudio fue realizado

entre 1997-1999 en 120 episodios consecutivos de fiebre y neutropenia en pacientes con una neoplasia hematológica²⁴. *E. coli* fue el germen más frecuentemente aislado durante los episodios de bacteriemia primaria (33%), seguido de *Staphylococcus coagulasa* negativo (29%) y *K. oxytoca* (6%). Las infecciones por hongos se encontraron en 4% de los casos, siendo *C. neoformans*, *C. tropicalis*, *P. marneffe* y *A. fumigatus* los agentes aislados más frecuentemente.

El segundo estudio realizado por nosotros (comunicación personal) incluyó 150 pacientes y 200 episodios consecutivos de fiebre y neutropenia colectados durante un periodo de 12 meses. Los microorganismos aislados fueron bacterias grampositivas (52%) y gramnegativas (42%). Los esteroides, un componente habitual de los esquemas quimioterapéuticos hematológicos, se utilizaron en 30% de los pacientes, y se asociaron significativamente con los procesos bacterianos ($p = 0.043$). Más aún, 5% de las cepas de *E. coli* fueron resistentes a las fluoroquinolonas. Entre los microorganismos grampositivos se documentaron cepas de *S. aureus* resistente (MRSA) en 8% de los casos, aunque todas fueron sensibles a vancomicina. Las pruebas de susceptibilidad para PIP/TAZ mostraron que sólo 16% de las cepas de *S. epidermidis* fueron resistentes, aunque 50 y 100% de las cepas de *S. aureus* y *E. faecium* fueron resistentes, respectivamente.

El objetivo de emplear un esquema antimicrobiano oportuno en pacientes con cáncer y fiebre durante un periodo de neutropenia (generalmente pronto luego de iniciar el esquema antimicrobiano) es prevenir lo más temprano posible la aparición de una infección potencialmente mortal. Nuestros datos sugieren que es necesario reevaluar las estrategias preventivas antimicrobianas actuales. Parece importante promover la colección de muestras para cultivos, una estrategia que puede elevar el grado de identificación de los agentes etiológicos en los procesos infecciosos.

Finalmente, creemos que se requieren estudios longitudinales y periódicos para confirmar los datos que hemos encontrado, lo que ofrecería una mejor información acerca de los factores que pueden cambiar los datos epidemiológicos en relación con las infecciones asociadas a neutropenia en México.

En conclusión, en los pacientes con enfermedad hematológica maligna que tienen fiebre y neutropenia, las bacterias grampositivas son más frecuentes, seguidas de microorganismos gramnegativos como *E. coli*. El predominio de los primeros nos lleva a reconsiderar nuestras estrategias actuales de regímenes antimicrobianos profilácticos y terapéuticos en estos pacientes.

El aislamiento frecuente de *S. maltophilia* y *A. calcoaceticus* puede ser una señal de alarma que indique un cambio en el patrón de infecciones entre este tipo de pacientes.

Bibliografía

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993;328:1323-32.
2. Rolston KV, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin N Am.* 1996;10:223-37.
3. 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.
4. Gencer S, Salepci T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect.* 2003;47:65-72.
5. Rolston KV. New trends in patient management: risk based therapy for febrile patients with neutropenic. *Clin Infect Dis.* 1999;29:515-21.
6. Viscoli C, EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer.* 2002;38(Suppl):82-7.
7. Gillespie T, Masterton RG. Investigation of infection in neutropenic patient with fever. *J Hosp Infect.* 1998;38:77-91.
8. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:495-502.
9. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis.* 1999;29:490-4.
10. Gencer S, Salepci T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect.* 2003;47:65-72.
11. Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2004;15(Suppl):7-10.
12. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et. al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30(Suppl):51-9.
13. 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 malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 1992;30:843-54.
14. Cometta A, Zinner R, De Bock R, et. al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:445-52.
15. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, 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.
16. Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, et. al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Intern Med.* 2002;137:77-86.
17. Paredes-Espinoza M. Infections in immunocompromised patients in Mexico. *Rev Infect Dis.* 1989;11 Suppl 7:1644-7.
18. Karbasian-Fahani M, Wernik PH, Novik Y, Paietta E, Dutcher JP. Idarubicin standard dose cytosine arabinoside in adults with recurrent and refractory acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004;101:1414-9.
19. Oliveira AL, De Souza M, Carvalho-Dias VM, et. al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drugs resistant gram negative bacteremia in hematopoietic stem cells transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:775-81.
20. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et. al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-51.
21. Baskaran MD, Gan GG, Adeeba K, Sam IC. Bacteremia in patients with febrile neutropenia after chemotherapy at a university medical center in Malaysia. *Int J Infect Dis.* 2008;12:449-55.
22. Irfan S, Idrees F, Mehraj V, Habib F, Adil S, Hasan R. Emergence of carbapenems resistance gram negative and vancomycin resistance gram positive organisms in bacteremic isolates in febrile neutropenic patients: a descriptive study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:80.
23. Paul M, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et. al. The epidemiology of bacteremia with febrile neutropenia: experience from a single center, 1988-2004. *Isr Med Assoc J.* 2007;9:424-9.
24. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res.* 2000;31:388-92.