

---

# Etiología Bacteriana de la Fiebre en el Paciente Neutropénico

## *Bacterial Etiology of Fever in Neutropenic Patient*

---

*Dr. Raúl Elvir Rodríguez\*, Dr. Efraín Bú Figueroa\*\*, Lie. Filomena Palma Redondo\*\*\*,  
Lie. Juana Tabora Castellanos\*\*\*\**

---

**RESUMEN.** La infección es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes oncológicos en general y muy especialmente en pacientes con malignidades hematológicas, referentes a los organismos causales de infección, el abanico de posibilidades es casi inagotable.

Se estudiaron en forma prospectiva 19 pacientes que ingresaron al Hospital Escuela por cuadro de neutropenia post quimioterapia febriles, los cuales no habían recibido ninguna clase de antibiótico en las últimas 72 horas y que tenían conteo de neutrófilos  $<2000$  cel/mm<sup>3</sup> encontrándose en todos los pacientes estudiados los gérmenes gram negativo (33.2%) en primer lugar, seguido de gérmenes gram positivo; siendo de los gram negativo la *E. coli* en un 16.7% el germen más aislado, seguido en menor frecuencia de la *Salmonella* entérica (5.5%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5.5%). De los gram positivo el *Staphylococcus aureus* se presentó en el 22.2% de los casos, seguido en última instancia del

*Staphylococcus epidermidis* en un 5.5%; en el 33.3% no se aisló ninguna bacteria.

Además se encuentra que la puerta de entrada más frecuente fue la piel en un 27.8%, la cual va de acuerdo con el gran porcentaje de gérmenes gram positivo aislados, seguido de pulmón y tracto gastrointestinal en el 16.7% cada uno. No se encontró foco de entrada en el 38.9% de los casos.

*Palabra Clave: Neutropénico Febril.*

**SUMMARY.** Infection is one of the most frequent complication in oncologic patients, especially in patients with hematological malignancies. Referring to organisms capable of producing infections there is a great field of possibilities. Nineteen patients from Hospital Escuela were studied prospectively, diagnosed as febrile neutropenia post-chemiotherapy; they had not received any antibiotic for the last 72 hours and had  $<2000$  neutrophils/mm<sup>3</sup>. We found that these patients had Gram negative bacteria in the first place, accounting 33.2%; being *E. coli* the most frequently isolated; in 16.7% of the cases. Following in smaller percentages were salmonella entérica found in 5.5% of the cases, and *Klebsiella* sp and *Pseudomonas aeruginosa* in the same percentage (5.5%). Among the gram -positive bacteria, *Staphylococcus aureus* was found in 22.2% of the

---

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  
Jefe, Microbiólogo y Químico Clínico del Laboratorio de  
Bacteriología del Hospital Escuela  
Microbiólogo y Químico del Laboratorio de Bacteriología  
del Hospital Escuela

cases, followed by *Staphylococcus epidermidis* in 5.5%. In 33.3% of the cases no bacteria was isolated. The most frequent primary site of infection was the skin in 28.7%, which explains the great percentage of Gram-positive microorganisms isolated; followed by the lungs and the gastrointestinal tract with 16.7% each. In 38.9% of the cases, the primary site of infection was not determined.

**Key Words:** *Febrile, Neutropenic.*

## INTRODUCCIÓN

La infección es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes oncológicos en general y muy especialmente en pacientes con malignidades hematológicas. A pesar de los avances en la terapia de soporte, la infección es la causa de mayor morbilidad y mortalidad en el paciente con hemopatía maligna o grave.

El uso de quimioterapia citotóxica en pacientes con cáncer fue reconocida hace treinta años como riesgo de infección<sup>(1 y 2)</sup>.

Desde entonces se han venido haciendo considerables progresos en el manejo de la infección en pacientes neutropénicos con mejores tasas de sobrevida.

Una característica frecuente del paciente neutropénico es la falta de reacción al no haber elemento granulocítico. Así pues, con frecuencia no podemos inicialmente diagnosticar un foco infeccioso claro en el 15% de los pacientes<sup>(3,4)</sup>. Referente a los organismos causales que es el tema de nuestra investigación, el abanico de posibilidades es casi inagotable. Cualquier organismo puede convertirse en patógeno en el momento en que el paciente presenta una neutropenia, desde bacterias y virus hasta hongos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio consistió en la evaluación de 18 pacientes neutropénicos postquimioterapia citotóxica que ingresaron con fiebre al Hospital Escuela en el período comprendido del 1 de mayo de 1997 al 30 de octubre de 1997.

Se realizaron policultivos, (hemocultivos, urocultivos, coprocultivos y cultivos de exudados) para determinar el germen causal de la fiebre en dichos pacientes.

Características Demográficas  
Tabla No. 1

Dag.	FREC	EDAD 15-25 26-				Sexo Proc.			
		35	36-45	46-55	26-	M	F	U	R
LLA	722	44.4	5.5	22.2	—	44.4	27.8	16.7	55.5
LMC.	16.7	5.5	5.5	5.5	—	11.1	5.5	11.1	5.5
Linfom	5.5	5.5	—	—	—	5.5	—	—	5.5
Ca Mam	5.5	—	—	—	5.5	—	5.5	—	5.5
Total	100	55.4	11	27.7	5.5	61	38.8	27.8	72

Esto se hizo en colaboración conjunta con la sección de Bacteriología del Laboratorio del Hospital Escuela. Se realizó antes un conteo leucocitario para documentar la neutropenia. Los criterios de inclusión fueron: 1. Pacientes entre 14-75 años con neutropenia post-quimioterapia; definiendo neutropenia como la disminución absoluta de neutrófilos según la siguiente clasificación: menor de 2000 células, neutropenia leve, neutropenia moderada 500-1500 cel y neutropenia severa <500cel 2. Que hayan recibido quimioterapia 15 días previos al inicio de la fiebre. 3. Que el paciente no halla recibido antibióticos en las 72 horas previas a nuestra evaluación y 4. Realización de cultivos.

## RESULTADOS

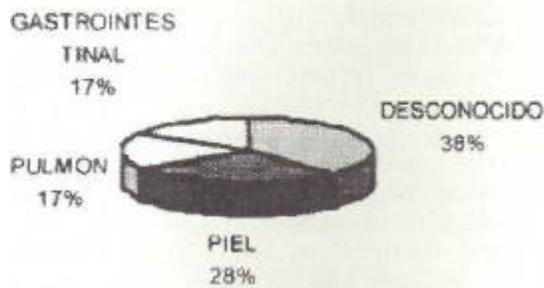
Las características generales del grupo estudiado son las siguientes: de los 18 pacientes estudiados el 61.1% eran del sexo masculino y el 38.9% eran del sexo femenino; el 72.8% provenían del área rural y el 27.8% del área urbana.

Las hemopatías que mas comúnmente se observaron, según su frecuencia fueron: la Leucemia Linfoblástica Aguda (72.2%), Leucemia Mielocítica Crónica (16.7%), Linfoma de Hodgkin (5.5%) y Cáncer de Mama (5.5%). La edad mas afectada se encuentra entre los 15-25 años de edad, representando el 55.5%

los pacientes estudiados; seguido de la edad 36 a 45 años y de los 26-35 años, en el 27.8% y 11.1% de los casos respectivamente. Esto se debe a que el diagnóstico más frecuente encontrado es la leucemia linfoblástica aguda.

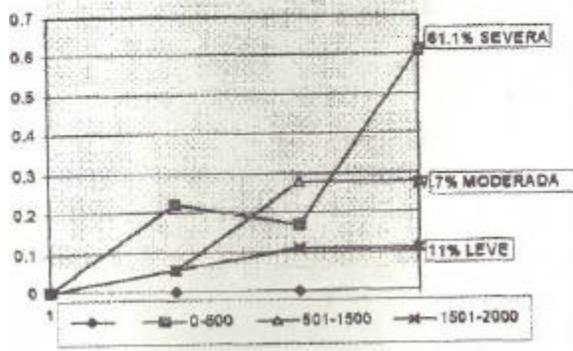
La puerta de entrada más frecuente fue la piel, en el 27.8%, seguido del pulmón en el 16.7% y el tracto gastrointestinal en el 16.7%. La puerta de entrada desconocida sigue siendo la más alta con un 38.9% (ver gráfico No. 1)

GRÁFICO No. 1 Puerta de entrada en paciente neutropénico



Con respecto a la caída de neutrófilos se observó que la neutropenia severa se presentó entre el primero y cuarto día post quimioterapia en el 44.4% de los casos, neutropenia moderada en el 22.2% neutropenia leve en el 5% como se puede observar en el gráfico No. 2.

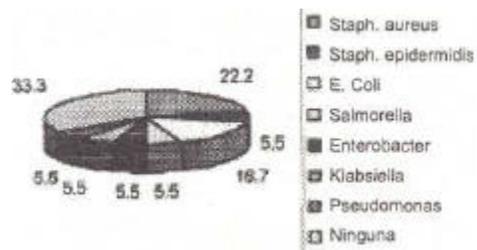
GRAFICO No. 2 Relación Quimioterapia y Neutropenia



Además observamos en esta gráfica que los pacientes con neutropenia severa desarrollaron procesos infecciosos en el 61.1% de los casos, los pacientes de neutropenia moderada en el 27.7% y neutropenia leve en el 11%, lo que evidencia que a mayor neutropenia, mayor es la frecuencia de infecciones.

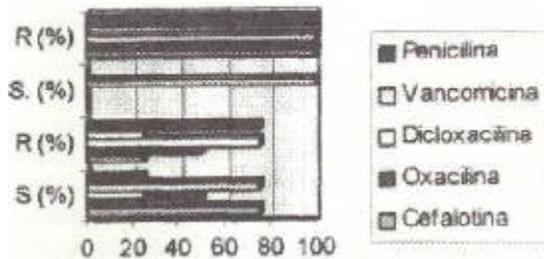
En relación a las bacterias más frecuentes se encontró que los gérmenes gram negativo siguen siendo la causa más frecuente (16.7%) seguida de Salmonella entérica (5.5%). Enterobacter (5.5%) Klebsiella (5.5%) y los gram positivo en el 27.7% de los casos, no aislándose ninguna bacteria en el 33.3% según se observa en el gráfico No. 3.

GRAFICO No. 3 Bacterias aisladas en medios de cultivos en pacientes neutropénicos febriles



Se realizaron un total de 33 hemocultivos encontrándose un porcentaje de positividad del 39.4% y un porcentaje de negatividad de 60.6%.

En cuanto a la susceptibilidad bacteriana de los gérmenes gram positivo (S. aureus) se observa una sensibilidad alta para Cefalotina y Vancomicina del 75%, intermedia del 50% para Oxacilina y una resistencia del 75%, a la Penicilina y Dicloxacilina lo que evidencia que cada vez, los gérmenes gram positivo siguen mostrando creciente resistencia a los betalactámicos como se observa en el gráfico No. 4.

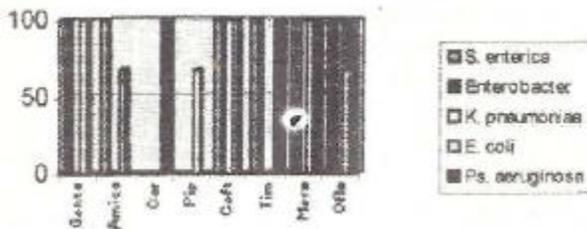


Mientras que el *Staphylococcus epidermidis* muestra una alta resistencia para todos los antibióticos mostrados, con una sensibilidad muy alta para la Vancomicina del 100%.

Con respecto a los Gérmenes gram negativo se observa que la *E. Coli* muestra una sensibilidad (del 100%) para Gentamicina, Cefotaxime y meropenem y una resistencia para amikacina y piperacilin del 33%; por otra parte el *Enterobacter* y la *Klebsiella* muestra resistencia del 100% a todos los antibióticos mostrados, únicamente sensible a la Cefotaxime y meropenem; salmonella entérica muestra alta resistencia únicamente a la piperacilina mientras que la *Pseudomonas aeruginosa* es sensible a la Carbenicilina, Imipenem y Meropenem.

La *Salmonella* entérica muestra resistencia únicamente a la Piperacilina; mientras que la *Pseudomonas aeruginosa* es sensible a la Carbenicilina, Imipenem y Meropenem.

GRÁFICO No. 5 Susceptibilidad de los gérmenes gram negativo.



### DISCUSIÓN

Muchas son las causas que predisponen a un paciente con enfermedad neoplásica a la adquisición de una infección, siendo en primer lugar la transgresión de las barreras primarias de defensa como la piel por venopunciones y los catéteres que rompen la barrera dérmica, la quimioterapia y radioterapia que alteran la barrera gástrica, y el uso de antibióticos de amplio espectro que pueden romper el equilibrio de la flora anaerobia intestinal<sup>(18,13)</sup>. En nuestro estudio se observó que la puerta de entrada más frecuente fue la piel en el 27.8% seguido de foco pulmonar en el 16% y gastro intestinal en el 16.7%, lo cual concuerda

con la literatura, que describe la vía percutánea como el principal foco primario infeccioso <sup>(10,13)</sup>. Los tratamientos mielosupresores producen descenso de leucocitos con la consecuencia que esto lleva implícito. Y ello es así, sobre todo con la granulocitopenia que predispone a una infección severa. En múltiples estudios se observa que la disminución del conteo de neutrófilos menos de 1000 Cel/mm<sup>3</sup> se acompaña de un aumento de procesos infecciosos. En un estudio realizado por el Servicio de Hematología del Hospital General Valid de Hebron, Barcelona, se encontró que el 62% de los procesos infecciosos se presentaban cuando el conteo de neutrófilos era <500cel/mm<sup>3</sup>; con conteo de 500-1000cel/mm<sup>3</sup> se presentó únicamente en un 10.5% de los casos <sup>(18)</sup>.

En nuestro estudio de 18 pacientes, se encontró mayor incidencia de procesos infecciosos en neutropenia 500-100 cel/mm<sup>3</sup> el porcentaje de procesos infecciosos asociado fue de 27.7% lo cual demuestra que al disminuir los granulocitos aumenta el número de procesos infecciosos. Estos pacientes debido a la neutropenia severa no desarrollan o es muy pobre su respuesta inmunológica, lo que explica la falta de foco infeccioso evidente, como se observó en el 38.9% de los pacientes más afectados por los procesos neutropénicos, que son los que tienen hemopatías malignas. En un estudio de un centro de cáncer se observó que las leucemias agudas (en el 70.3% de los casos) presenta episodios febriles con neutropenia, en el Linfoma de Hodgkin y en la Leucemia Linfocítica Crónica se presentó en un 6% y 4.3% respectivamente <sup>(14)</sup>.

En nuestro estudio se observa un comportamiento similar, encontrándose mayor incidencia de infecciones en pacientes con neutropenia: Leucemia Linfoblástica Aguda (16.7%) y el Linfoma de Hodgkin y cáncer de mama con 5.5% cada uno. Probablemente éstos pacientes son sometidos. Con respecto a los gérmenes bacterianos se informa que el 48-60% de los pacientes neutropénicos tienen un proceso infeccioso establecido y/o culto, aislándose gérmenes en el 16-20% de ellos <sup>(4)</sup>.

En un estudio realizado en 1991 en 100 pacientes se encontró que los gram negativo son la causa más común de procesos infecciosos siendo la *Pseudomonas aeruginosa* la bacteria más frecuentemente aislada (en el 31% de los casos) y los gram positivo representaron el 24% de los casos, de los cuales el 15% fueron *Staphylococcus aureus* <sup>(7)</sup>.

En múltiples estudios de las últimas décadas (<sup>235710</sup>) ha aumentado la incidencia de gérmenes gram positivo. En un estudio multicéntrico prospectivo en 1993 se evaluaron 782 pacientes que presentaron 1051 episodios neutropénicos febriles obteniéndose hemocultivos positivos en el 23.2% de los casos. Las bacterias aisladas en un 56% fueron gram positivo, entre las cuales se aisló: *Staphylococcus epidermidis* (40.8%) y *Staphylococcus aureus* (9.9%).

Los gram negativo se aislaron en 28.5% de los casos, lo que muestra una significativa reducción de su incidencia <sup>(2)</sup>. En nuestro estudio se encontró positividad de hemocultivos en un 39.4%, que es un porcentaje alto con respecto a lo descrito en la literatura; siendo las bacterias gram negativo las que ocupan el primer lugar (38.7%) aislándose: *E. Coli* (16.7%) *Salmonella* entérica (5.5%), *Enterobacter* (5.5%) *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* en (5.5%).

Los gram positivo ocupan el segundo lugar en frecuencia (27.7%), siendo el *Staphylococcus aureus* el más frecuentemente aislado en el 22.2% de los casos; aunque si lo observamos como germen individual, *Staphylococcus aureus* se aísla con mayor frecuencia que la *E. coli*. A diferencia de otros estudios, el *Staphylococcus epidermidis* se aisló en menor frecuencia (en un porcentaje del 5.5%).

Observamos en este estudio como cada vez cobran más importancia los gérmenes gram positivo como causa de infección en pacientes neutropénicos y los gram negativo forman parte importante de la etiología de procesos infecciosos en pacientes neutropénicos. Probablemente este porcentaje alto de gram positivo esté asociado con el foco de entrada más frecuente que es piel.

Con respecto a la susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos se ha observado que el *Staphylococcus aureus* es sensible a la Cefalotina y Vancomicina (75%), encontrándose una resistencia elevada a la Penicilina y la Dicloxacilina (75%).

El *Staphylococcus epidermidis* tiene una alta resistencia a los antibióticos siendo únicamente sensible a la Vancomicina.

Dentro de los Gram negativo se observa que la sensibilidad de la *Salmonella* entérica es buena a la mayoría de antibióticos, evidenciándose una alta resistencia en la *Enterobacteria* y la *Klebsiella*. siendo éstas

únicamente sensibles a Cefotaxime y Meropenem; llama la atención que haya resistencia a medicamentos nuevos como la Ofloxacina y Timentín, como se evidencia en con *Enterobacter*.

En conclusión, con esto se demuestra que la piel es la puerta entrada más frecuente y que los gérmenes que más afectan a los pacientes neutropénicos son gram negativo (39.4%) en mayor porcentaje, seguido de gram positivo en el 27.7% cuyo patrón de resistencia antibiótica sugiere su origen hospitalario; y que la neutropenia severa se asocia con mayor frecuencia de infecciones.

## RECOMENDACIONES

- 1 Diversificar el manejo del paciente neutropénico aislándolo en ambientes separados así:
  - a) Paciente neutropénico sin fiebre
  - b) Paciente neutropénico con fiebre
- 2 Limpieza y desinfección de ambientes separados así:
  - a) Limpieza y desinfección de pisos 4 veces al día.
  - b) Cambio de ropa diaria del paciente y de cama
  - c) Limpieza y desinfección de paredes y techo 2 a 3 veces al año.
  - d) Descontaminación de material infectado que está en contacto con pacientes para prevenir transmisión.
  - e) Uso de flujo laminar o ambientes ventilados para permitir intercambio de aire.
- 3 Lavado de manos antes y después de tocar cada paciente.
- 4 Uso de ropa estéril, mascarilla y guantes.
- 5 Reducir o evitar visitas.
- 6 Servir los alimentos calientes.
- 7 Tomar cultivos antes de uso de antibióticos.
- 8 Cobertura antibiótica amplia contra gérmenes gram positivo y o gram negativo.

## REFERENCIAS

- 1.- A. López, A. Estimable et al infección en el paciente neutropénico, *Clin, de Enf. Inf. y microb.* 1989; 7:34-38.
- 2.- Coullioud-D Van-der auwera-p et al estudio multicéntrico prospectivo de la etiología 1051. Episodios bacterianos en 792 pacientes con cáncer. *Supportcare-cancer.* 1993. 1:34-36.

- 3.- EORTC (Grupo Cooperativo internacional de terapia antimicrobiana. Bacteremia Gram positiva en pacientes con cáncer con granulocitopenia EUR 1 Cáncer 1990:26:569-74.
- 4.- Fresfeld-Ag; pizzo-pa. El manejo de la neutropenia febril en pacientes con cáncer. Oncología hung tingt 1996:1054-616. 5.- Ghosn-M; Dagner-E etal, Infecciones en pacientes con cáncer y granulocitopenia. Journal de medicina Libano 1994:42:117 122. 6.- Klasterksy J, neutropénico febril support-care-cáncer 1993: 1:233 239. 7.- Karin M; khan w etal Bacterias aisladas en pacientes neutropénicos febriles J.P.M.A.-J-pak-med assoc. 1995:41:35-37. 8.- Klatersky-J. Infecciones en pacientes inmunosupresos. Patogenia, Etiología y Diagnóstico clin-ther 1985:8:90-99. 9.- Nobbenhuis-M: cleton-F. J. Eventos en pacientes neutropénicos febriles con cáncer 1-cáncer-res-clin-oncol 1992:118:395-399.
- 10.- Oppenheim Berly A. Guía de Control de infección en el paciente neutropénico febril. 1996.
- 11.- Philip A. Pizzo, MD manejo de la fiebre en los pacientes con cáncer y neutropenia inducida por el tratamiento. The New England Journal of Medicine 1993:328:1 11
- 12.- Rubin-M Hathurn-J.W. et al infección de gram positivo y el uso de Vancomicina en 5 50 episodios de fiebre y neutropenia Aun. Int. Med. 1988:7:556-560.
- 13.- Viscoli-c, Garaventa-A etal Rol de Catéter Broviac en infección en niños con cáncer. Pediatric Infectology Dis J. 1998:7:556 560.
- 14.- Walter T. Hughes Chariman Donald anstrong Guía de 1997 para el uso de agentes antimicrobianos. En pacientes neutropénicos de fiebre de etiología no determinada Clin. Inf. Dis. 1997:25:551 573.

"Nuestras dudas son traidoras,  
nos hacen perder lo bueno que podríamos ganar  
cuando tememos intentarlo".

*William Shakespeare*