



NEUMONIAS BACTERIEMICAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* EN PACIENTES LEUCEMICOS CON GRANULOCITOPENIA

F. PLANAS COMERMA, M. PERPIÑA TORDERA, M. SANZ*, F.J. RAFECAS*
y V. MARCO MARTINEZ

Servicio de Neumología y Servicio de Hematología*.
Hospital La Fe. Valencia.

En el presente estudio ponemos de relieve las características clínicas, radiológicas y evolutivas de las neumonías estafilocócico-bacteriémicas ocurridas en pacientes leucémicos con granulocitopenia, y analizamos las diferencias respecto a las neumonías estafilocócicas de los pacientes sin esta patología subyacente.

Arch Bronconeumol 1985; 21:237-240

Staphylococcus aureus as the causal agent for bacteriemial pneumonias in leukemic patients with granulocytopenia

The authors review the clinical and radiographic aspects and the course of staphylococcal-bacteriemial pneumonia in leukemic patients with granulocytopenia and analyze the differences between these patients and others with staphylococcal pneumonia in the absence of underlying disorders.

Introducción

Las infecciones constituyen la mayor causa de morbilidad y mortalidad de los pacientes con leucemia aguda y granulocitopenia¹⁻³. De todas las infecciones, las neumonías y las septicemias son las que se presentan con mayor frecuencia, dándose ambas conjuntamente en muchas ocasiones³, y condicionando una mayor mortalidad que los restantes procesos infecciosos⁴⁻⁶.

En las neumonías, a diferencia de lo que ocurre en infecciones de otra localización, un alto porcentaje de los agentes etiológicos no son identificados «antemortem»^{3,7}, hecho que es debido a las peculiares características de los pacientes leucémicos: su escasa producción de esputo y la baja rentabilidad del mismo, el riesgo que entraña el uso de técnicas invasivas, y la fácil adquisición de sobreinfecciones.

En los últimos veinte años los bacilos gram negativos han reemplazado al *Staphylococcus aureus* como agente principal de las septicemias en leucemias agudas^{1,2,8}; sin embargo, este germen sigue

representando el cuarto o quinto microorganismo más frecuente de las infecciones en los pacientes leucémicos que han sido documentadas bacteriológicamente^{4,9}.

Material y métodos

Desde junio de 1977 a julio de 1983 se llevó a cabo un estudio prospectivo de las infecciones observadas en pacientes con enfermedades hematológicas (especialmente leucemias agudas) y granulocitopenia (menos de 1.000 PMN/mm³).

Nuestro proceder en todo aquel paciente leucémico con granulocitopenia que inició fiebre igual o mayor de 38,5 °C, sin evidente causa febril no infecciosa, tras la evaluación clínica inmediata y la obtención de hemocultivos seriados, fue la instauración de un tratamiento antibiótico empírico inicial (Schimpff 1971)¹⁰ con asociación de un beta-lactámico y un aminoglucósido. Si la clínica y la semiología era sugestiva de neumonía se practicó una radiografía de tórax, y se obtuvieron además muestras de esputo para su cultivo cuando la tos fue productiva y muestras de secreciones de otras posibles localizaciones infecciosas.

Tras lograr la apirexia, el tratamiento se mantuvo de siete a diez días más, o de doce a quince días, según el paciente hubiera o no superado la granulocitopenia; si no hubo respuesta a las setenta y dos horas el tratamiento inicial se adaptó a la sensibilidad del antibiograma en las infecciones con documentación bacteriológica, o se efectuó un nuevo cambio empírico en aquellas sin documentación.

Recibido el 31-10-1984 y aceptado el 11-5-1985.

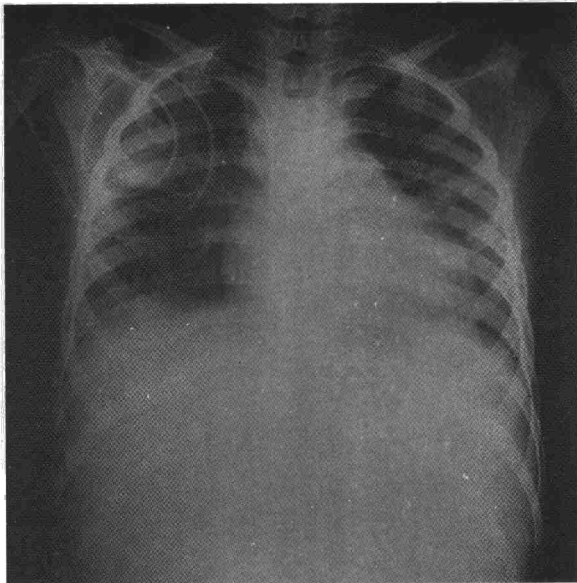
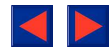


Fig. 1. Radiografía posteroanterior de tórax correspondiente al caso n.º 2 en estadio inicial. Muestra condensaciones alveolares en lóbulos superior derecho e inferior izquierdo.

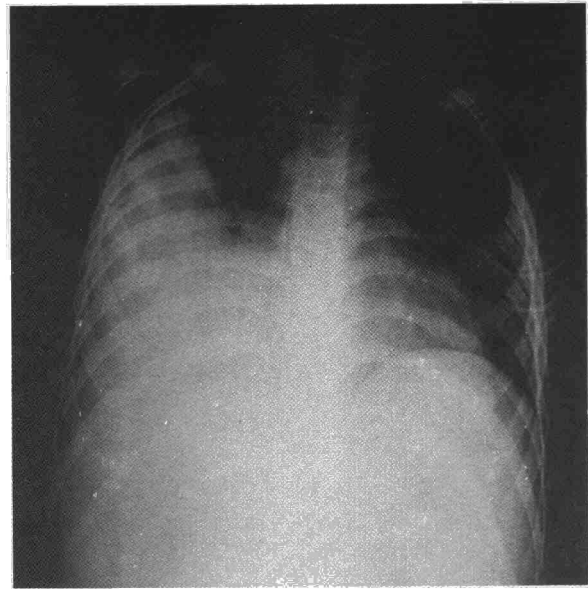


Fig. 2. Radiografía posteroanterior de tórax también correspondiente al caso n.º 2, pero en estadio evolutivo. Muestra extenso derrame pleural derecho y condensaciones alveolares en lóbulos medio e inferior derechos.

Resultados

Durante los seis años del estudio ocurrieron 134 neumonías en 125 pacientes, que constituyeron el 27,85 % de todos los episodios febriles infecciosos observados; 57 (42,53 %) episodios neumónicos cursaron con bacteriemia.

Las neumonías bacteriémicas por *Staph. aureus* fueron cinco, y constituyeron el 18,15 % de las infecciones estafilocócicas, el 38,46 % de las bacteriemias estafilocócicas, y el 8,77 % de las neumonías que cursaron con bacteriemia. Estas ocurrieron en cinco pacientes hospitalizados, dos varones y tres mujeres, con una edad media de 25 años (rango 10-71); todos padecían leucemias agudas

(3 no linfoblásticas y 2 linfoblásticas), cuatro con enfermedad activa y uno en remisión completa.

La neumonía fue detectada entre los 5 y 14 días (promedio 9,4) de la administración del tratamiento citostático, encontrándose todos los pacientes en aplasia medular, y presentando granulocitopenia (en 3 menor de 100 PMN/mm³) y trombocitopenia (en 3 menor de 10.000 plaq./mm³). Como puede observarse en la tabla I, los hallazgos clínicos más relevantes fueron: fiebre en todos los episodios, tos en cuatro, disnea e hipoxemia en tres (en uno de ellos hipoxemia severa), expectoración hemoptoica y dolor pleurítico en dos ocasiones. La auscultación pulmonar reveló soplo tubárico en dos casos, estertores crepitantes en otros dos y una disminución del murmullo vesicular.

Las alteraciones de las radiografías torácicas se exponen en la tabla II y figuras 1 a 3.

En todos los casos se obtuvo, al menos, un hemocultivo positivo a *Staph. aureus*, siendo repetidamente positivos (dos y tres veces) en dos de los pacientes. En una de las dos ocasiones en que se obtuvieron muestras de esputo, su cultivo coincidió con el hemocultivo; también fueron coincidentes dos frotis de cavidad oral en dos pacientes con infección orofaríngea concomitante, y un paciente presentó simultáneamente candidiasis oroesofágica. De los tres casos con derrame pleural se obtuvo muestra para cultivo en dos, una fue negativa y la otra mostró crecimiento de *Staph. epidermidis*, germen que fue considerado contaminante.

La evolución fue favorable hacia la curación en dos episodios, a los 18 y 35 días del diagnóstico, correspondiendo a los pacientes que se recupera-

TABLA I

Manifestaciones clínicas más frecuentes de las neumonías por *Staph. aureus* en pacientes leucémicos con granulocitopenia

	N.º de casos
Síntomas:	
— Tos	4
— Disnea	3
— Expectoración	2
— Hemoptisis	2
— Dolor torácico	2
Signos:	
— Fiebre	5
— Hipoxemia	3
— Soplo tubárico	2
— Crepitantes	2
— Disminución MV	1

MV = murmullo vesicular.

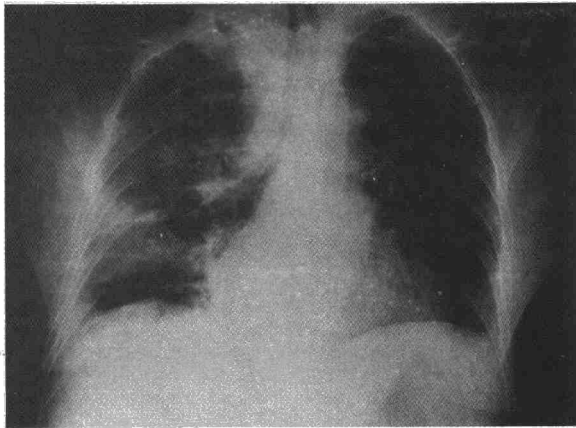
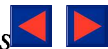


Fig. 3. Radiografía anteroposterior de tórax perteneciente al caso n.º 4 en estadio evolutivo. Muestra condensaciones alveolares en lóbulos superior e inferior derechos, y discreto derrame pleural en el mismo lado.

ron de la aplasia postquimioterapia con ascenso de la cifra de granulocitos en sangre periférica; y los otros tres fallecieron sin recuperarse de la aplasia, a los 12, 13 y 20 días del diagnóstico, siendo las causas de su fallecimiento: hemorragia cerebral, insuficiencia respiratoria y shock.

Discusión

Al igual que han descrito otros autores^{1,3,11}, nuestros resultados permiten observar la elevada incidencia de infecciones del tracto respiratorio inferior en los pacientes leucémicos con granulocitopenia, y la mayor predisposición a la septicemia que los pacientes sin esta patología.

En nuestro estudio, la obtención de, por lo menos, un hemocultivo positivo a *Staph. aureus* ha sido considerado imprescindible para catalogar la etiología estafilocócica de la neumonía. Este criterio fue adoptado teniendo en cuenta la escasa y cuestionable información que, como es bien sabido, ofrecen las muestras de esputo para el diagnóstico microbiológico en pacientes que, como los nuestros, tienen las siguientes características condicionantes: primero, menos de la mitad presentan expectoración^{5,12}; segundo, la gran mayoría de las neumonías son adquiridas intrahospitalariamente por pacientes con severo compromiso inmunitario y elevado índice de contaminación bacteriana orofaríngea, cuando no, con una infección bacteriana o micótica de orofaringe concomitante; tercero, las muestras expectoradas raramente cumplen los criterios establecidos por Geckler et al¹³, para esputos cultivables, pues como han demostrado otros autores⁵, cerca del 90 % de estos pacientes presentan escasos o ningún piocito en el esputo, lo cual es expresión de su pobre respuesta inflamatoria, y se relaciona bien con el recuento absoluto de granulocitos en sangre periférica.

TABLA II

Radiología torácica que presentaron los enfermos leucémicos y granulocitopénicos con neumonía por *Staph. aureus*: patrón radiológico, localización inicial de la afectación, extensión posterior a otros focos, asociación con derrame pleural

Caso n.º	Patrón	Localización inicial	Extensión	Derrame
1	Mixto	Masiva dcha. + LII	No	No
2	Alveolar	LSD + LII	+ LM y LID	Dcho.
3	Alveolar	LSD + LID	+ LII	Dcho.
4	Alveolar	LID	+ LSD	Dcho.
5	Alveolar	LM	No	No

LSD: lóbulo superior dcho.
LM: lóbulo medio
LID: lóbulo inferior dcho.
LII: lóbulo inferior izqdo.

No obstante, los cultivos de esputo, así como los frotis de orofaringe, nos sirven de apoyo y orientación cuando no disponemos de otras muestras positivas, habida cuenta que el más frecuente mecanismo patogénico de estas neumonías es la aspiración endógena de microorganismos de la orofaringe.

La endocarditis, una complicación no infrecuente en las septicemias por *Staph. aureus*, no se ha presentado en ninguno de nuestros casos, al menos con evidencia clínica; este hecho pensamos, al igual que Sotman et al¹⁴, puede deberse, al menos en parte, a la rápida instauración de tratamiento antibiótico en el paciente granulocitopénico y a la coexistencia de trombocitopenia, que impide la formación de vegetaciones donde puedan acantonarse los microorganismos.

Las alteraciones más destacadas de la radiología torácica, y que concuerdan con las descripciones clásicas de la literatura sobre los pacientes sin leucemia^{15,16} son la bilateralidad (60 %), tendencia a la extensión hacia otras áreas no afectas inicialmente, y la frecuente asociación de derrame pleural (60 %). Como característica diferencial de nuestra serie respecto a estas descripciones clásicas¹⁷, es la ausencia de cavitación, hecho ya señalado en los pacientes neutropénicos por Matthay y Greene¹⁸, y que está en consonancia con la escasa o nula respuesta inflamatoria del huésped granulocitopénico frente al germen invasor. Esta ausencia de cavitación nos dificultará el reconocimiento, en base a los criterios de Louria et al¹⁹, de cual ha sido la vía patogénica causal de la neumonía (broncogénica o hematogénica), o sea, si la bacteriemia ha sido primaria o secundaria.

Conclusiones

El *Staphylococcus aureus* ocupa entre el tercer y cuarto lugar, en orden de frecuencia, como agente causal de neumonías bacteriémicas en los pacientes



leucémicos con granulocitopenia. Estas neumonías se diferencian de las originadas por *Staph. aureus* en pacientes sin leucemia ni granulocitopenia, en que presentan un cuadro clínico menos florido, una radiología torácica sin aparición de abscesos o neumatoceles, y una mortalidad más elevada.

BIBLIOGRAFIA

1. Hersh EM, Bodey GP, Nies BA. Causes of death in acute leukemia. A ten-year study of 414 patients from 1954-1963. JAMA 1965; 193:105-109.
2. Viola MV. Acute leukemia and infection. JAMA 1967; 201:923-926.
3. Bodey GP, Rodríguez V, Chang HY, Narboni G. Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. Cancer 1978; 41:1610-1622.
4. The EORTC international antimicrobial therapy project group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. J Infect Dis 1978; 137:14-29.
5. Sickles EA, Young VM, Greene WH, Wiernik PH. Pneumonia in acute leukemia. Ann Intern Med 1973; 79: 528-534.
6. Singer C, Kaplan MH, Armstrong D. Bacteriemia y fungemia como complicación de procesos neoplásicos. Estudio de 364 casos. Am J Med (ed. esp.) 1977; 5:548-560.
7. Bodey GP, Powell RD, Hersh EM. Pulmonary complications of acute leukemia. Cancer 1966; 19:781-793.
8. Levine AS, Schimpff SC, Graw RG, Young RC. Hematologic malignancies and other marrow failure states: progress in the management of complicating infections. Semin Hematol 1974; 11:141-202.
9. Mortenson N, Mortenson BT, Nissen NI. Bacteriemia in patients with leukemia and allied neoplastic diseases. Scan J Infect Dis 1976; 8:145.
10. Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med 1971; 284:1061-1065.
11. Bodey GP, Hersh EM. The problem of infection in children with malignant disease, neoplasia in childhood. Proceedings of the 12th Annual Clinical Conference at the University of Texas M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute at Houston, Chicago Year Book Medical Publishers Inc, 1969; 135-154.
12. Valdivieso M, Gil-Extremera B, Zornoza J, Rodríguez V, Bodey GP: Gram-negative bacillary pneumonia in the compromised host. Medicine 1977; 56:241-252.
13. Geckler RW, Gremillion DH. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. J Clin Microbiol 1977; 6:396-399.
14. Sotman SB, Schimpff SC, Young VM: Staphylococcus aureus bacteriemia in patients with acute leukemia. Am J Med 1980; 69:814-818.
15. Meyers HI, Jacobsen G. Staphylococcal pneumonia in children and adults. Radiology 1959; 72:665.
16. Huxtable KA, Tucker AS, Wedgwood RJ. Staphylococcal pneumonia in childhood. Long-term follow-up; Am J Dis Child 1964; 108:262.
17. Wiita RM, Cartwright RR, Davis JG. Staphylococcal pneumonia in adults. A review of 102 cases. Am J Roentgenol 1961; 86:1083.
18. Matthay RA, Greene WH. Infecciones pulmonares en pacientes con deficiencia inmune. Med Clin North Am (ed. esp.) 1980; 3:531-554.
19. Louria DB, Hensle T, Rose J. The major medical complications of heroin addiction. Ann Intern Med 1967; 67: 1-22.