

Bacterias orales en pacientes con leucemia linfocítica aguda

Oral bacteria in patients with acute leukemia linfocítica

Gilmer Torres Ramos¹; Cynthia Anticona Huaynate^{2*}; Luis H. Gálvez Calla^{3*} y Silva Florián⁴

Resumen

En la actualidad es posible curar pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), no obstante a la presencia de una microbiota oral extremadamente compleja. Se han aislado hasta 200 especies distintas, de las cuales la mayoría son microorganismos transitorios, siendo solo 20 especies los residentes. El estudio se realizó en 106 pacientes niños con LLA en estado de Neutropenia, tratados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú de enero hasta diciembre del 2001, con el objetivo de establecer la diversidad ecológica bucal, destacando los microorganismos oportunistas que van a causar patología sistémica; y consistió en una revisión retrospectiva de las historias clínicas, cuyos datos evaluados fueron: edad, sexo, hemograma y mielograma de los exámenes de laboratorio. El análisis microbiológico se realizó al inicio del internamiento tomando muestras de la cavidad oral antes de recibir quimioterapia. Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de microbiología del INEN, usando Agar Sangre para el aislamiento primario de todos los microorganismos; Agar Azida para cocos Gram Positivos; Agar Macconkey para Enterobacterias; Agar Manitol salado para *Estafilococos* y Agar Sabouroud para hongos. Se identificaron microorganismos patógenos residentes y microorganismos oportunistas, siendo los primeros los más frecuentes. En pacientes con leucopenia y neutropenia, los microorganismos más frecuentemente encontrados fueron el *Streptococcus alfa hemolíticos* en 77 pacientes y el *Moraxella spp.* en 11 pacientes

Abstract

Nowadays, even the presence of a complex oral micro-flora, it is possible to cure Acute Lymphoblastic Leukemic patients. Upon 200 different species have been isolated, the majority is transient, and just 20 are resident species. Our investigation analyzed 106 LLA patients treated in the Neoplastic Diseases Peruvian Institute (INEN) since January to December 2001, with the aim to state the oral micro flora, emphasizing in the opportunistic species that may cause systemic pathologies. It consisted in a retrospective clinic histories review, the data included age, sex, laboratory tests such as Hemogram and Mielogram. The microbiologic analysis was performed at the beginning of the hospitalization before receiving chemotherapy. The samples were processed in the INEN microbiologic laboratories, using Blood Agar for the primary isolation of all microorganisms; Azida Agar for Gram (+) coccus; Macconkey Agar for Enterobacteriaceae; Salado Manitol Agar for *Staphylococcus* and Sabouroud Agar for yeast. There were identified pathogenic residents species and opportunistic. The most frequent were the first group. In leucopenia and neutropenia patients, the more frequently found microorganisms were *alpha hemolytic Streptococcus* in 77 patients and *Moraxella spp* in 11 patients.

- 1 Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú
 - 2 Bachiller de Odontología
 - 3 Departamento Académico de Ciencias Básicas
 - 4 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú
- * Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
E-mail: cynthiaanticona@hotmail.com

Palabras clave: LLA, neutropenia, microorganismos en cavidad oral

Key words: LLA, neutropenia, oral microorganisms

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, representa el 32-35% del total de cánceres, con una incidencia anual de 2,5 a 3 casos por cada 100 000 niños menores de 15 años¹. En Perú equivale a 100-120 casos nuevos al año. Los síntomas más frecuentes son compromiso del estado general (81%), palidez (66%), fiebre (60%), dolor óseo (30%) y púrpura (24%). Los hallazgos más comunes en el examen físico: hepatomegalia (71%), adenomegalia

(71%), esplenomegalia (24%). El hemograma es siempre anormal con anemia (90%), trombocitopenia (72%), neutropenia (62%) y/o linfoblastos (67%). Muchos pacientes debutan con una mezcla de síndromes (anémico, febril, tumoral, dolor óseo) y sólo 23 fueron monosintomáticos (todos con neutropenia). Neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm².

En los últimos 20 años ha habido un notable avance en la posibilidad de

curar a estos pacientes, llegando la supervivencia libre de eventos (SLE) a más de 70%²⁻³, lo que se ha logrado por el mejor uso de las drogas disponibles y por el trabajo en grupos cooperativos con estudios randomizados. Por la posibilidad real de curar hoy día, es muy importante mejorar la calidad de vida de los pacientes evitando la aparición de patógenos oportunistas y el incremento de bacterias normales de cavidad oral que pueden causar patología sistémica.

Diversos factores contribuyen a aumentar el riesgo de infección en estos pacientes siendo primordiales los defectos de inmunidad humoral y celular debidos a la patología de base o secundarios al tratamiento citostático o radioterapia, la desnutrición, y los daños en las barreras anatómicas⁴.

La mayoría de las infecciones en pacientes con cáncer y neutropenia son causadas por especies de la microbiota endógena, seguida en frecuencia por algunos patógenos adquiridos en el medio hospitalario, transmitidos por el aire o por los alimentos⁵. En general, en este tipo de pacientes son más frecuentes las infecciones bacterianas, aunque también infecciones por hongos y virus son causa de enfermedad.

Los episodios de neutropenia febril (NF) propiciados por bacteriemias incluyen tanto cocáceas grampositivas como bacilos gramnegativos⁶. En los últimos años, muchos centros de atención de pacientes con cáncer han experimentado cambios mayores en la etiología de las infecciones durante la presentación de episodios de NF^{6,7}; así, mientras predominaban los bacilos gramnegativos en la década de los 70 y principios de los 80, la frecuencia de las bacterias grampositivas aumentó marcadamente, transformándose en los patógenos predominantes en muchas instituciones en los 90. A fines de los años 90. En Europa se reportaron una similar incidencia entre infecciones causadas por cocáceas grampositivas y bacilos gramnegativos⁷.

Algunos factores involucrados en estos cambios epidemiológicos se consideran el aumento en el uso de catéteres intravasculares, que favorece una mayor incidencia de infecciones por estafilococo coagulasa negativo y otras cocáceas grampositivas que colonizan la piel; el incremento de la toxicidad sobre la mucosa oral por la quimioterapia con altas dosis de citosina arabinósido y la reactivación de infecciones por virus herpes simples (VHS), que permiten la traslocación de estreptococos del grupo viridans; y el uso de fluoroquinolonas como profiláctico de infecciones bacterianas que se ha relacionado a la disminución relativa de bacilos gramnegativos, como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*^{8,9}

Chang HY y cols¹⁰ efectuaron una revisión de la literatura médica constatando que se detectó una infección fúngica invasora (IFInv) en 10

a 40% de las autopsias en pacientes con cáncer hematológico, siendo factores de riesgo determinante haber recibido antimicrobianos de amplio espectro y terapia corticoesteroidal. Clásicamente las infecciones fúngicas ocurren como una infección secundaria en pacientes con neutropenia prolongada y profunda, aunque en 5% se describen como una infección inicial. El 80 a 90% de las infecciones fúngicas son causadas por *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, etc), *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*); otros hongos emergentes como *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus* y *Mucor* representan el restante 10 a 20%. El grupo de *Candida no-albicans* resistente a azoles ha emergido en algunos centros, usualmente asociado al uso profiláctico de fluconazol^{11,12} y a la frecuencia de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* (ex *P. carinii*), en LLA han sido reportadas frecuencias hasta 45%, dependiendo del tipo de quimioterapia y del grado de control de la leucemia¹³.

El presente estudio consistió en determinar la diversidad de la ecología bucal en niños con LLA en estado de neutropenia, destacando los microorganismos oportunistas que van a causar patología sistémica.

La muestra fue de 106 niños tratados en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas de Perú de enero a diciembre del 2001. Se hizo una revisión retrospectiva de las fichas clínicas, considerándose en la evaluación la edad, sexo, el hemograma y mielograma de los exámenes de laboratorio. El diagnóstico de LLA se basó en el mielograma, teñido con May Grunwald Giemsa, con una infiltración por blastos > 25% de las células nucleadas. La clasificación citológica se realizó de acuerdo a los criterios del grupo Franco-Americo-Británico (FAB)¹⁴. El análisis microbiológico se realiza al inicio del internamiento antes de recibir quimioterapia, las muestras se tomaron de la cavidad oral y se procesaron en el laboratorio de microbiología del INEN.

Para el estudio bacteriológico, las muestras fueron incubadas por 6 horas en caldo tripticosa soya, luego todas las colonias fueron sembradas en Agar sangre para el aislamiento primario. Se realizó la tinción Gram directa.

Se utilizó Agar Azida para cocos grampositivos; Agar Mc conkey para *Enterobacterias* y Agar Manitol

salado para *estafilococos*, como medios específicos para el aislamiento

Con la tinción de Gram se puede realizar un diagnóstico presuntivo ya que permite visualizar bacilos gramnegativos, cocos grampositivos y levaduras, pero no debe solicitarse cuando se sospechan hongos filamentosos ya que tiñen muy débilmente.

Para el estudio micológico se utilizó medio Agar Sabouraud con antibiótico para evitar la aparición de bacterias. El aislado de hongos a partir de un sitio no estéril es de difícil interpretación pudiendo corresponder a una colonización.

El procesado de datos se efectuó utilizando el paquete estadístico SPSS 12.

Resultados:

Los microorganismos mas frecuentes en 106 pacientes con LLA fueron el *Streptococcus alfa hemolítico*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Candida albicans* y el *Staphylococcus aureus*; considerados como patógenos residentes. Los microorganismos oportunistas mas frecuentes fueron la *Moraxella spp*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp* y *E. coli* (Graf. 1)

El recuento de microorganismos patógenos residentes y oportunistas no es igual en los estados de leucocitosis y leucopenia (Graf. 2), es decir, difiere significativamente en los diferentes tipos de recuento leucocitario.

La presencia de microorganismos patógenos residentes y oportunistas no es igual en los estados de neutrofilia y neutropenia, siendo mayor en esta última (Graf. 3), es decir que difiere significativamente en los diferentes tipos de recuento de neutrófilos.

Nuestros resultados coincidieron con los obtenidos por Hughes⁵, quien afirma que los cocos grampositivos y los bacilos gramnegativos son los agentes etiológicos de las bacteriemias en pacientes con neutropenia febril; siendo el *Streptococcus alfa hemolítico* el mas predominante en nuestro estudio (72,64%)

Las afirmaciones de Marchetti y Calandra⁷ guardan relación con nuestros resultados respecto a que los pacientes con cáncer experimentaron cambios en la distribución de bacterias orales a través de los años, encontrando un predominio de

Gráfico 1. Distribución de los microorganismo patógenos residentes y oportunistas mas frecuentes

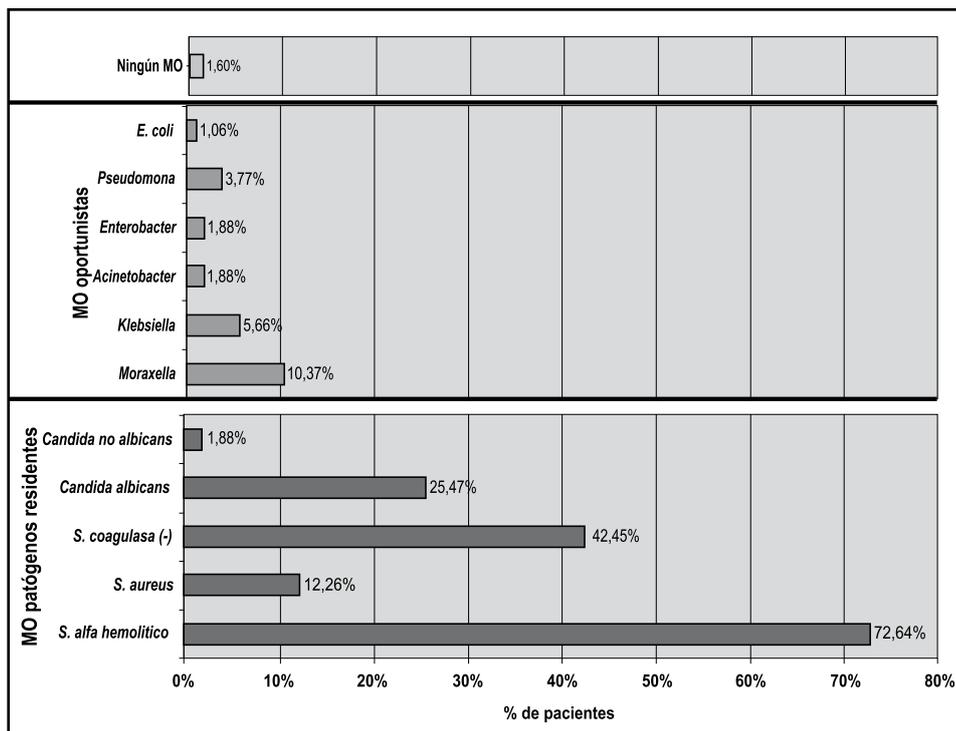
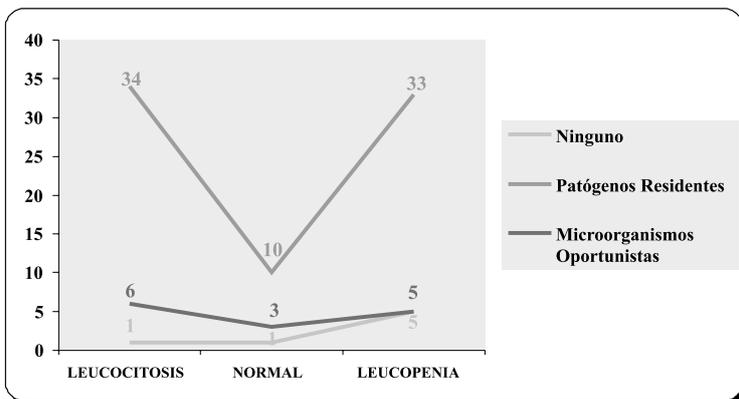


Gráfico 2. Distribución de microorganismos patógenos residentes y oportunistas, mostrando mayor frecuencia en pacientes con leucocitosis y en pacientes con leucopenia en ambos casos.



H0: La presencia de Microorganismos (patógenos residentes y oportunistas) es igual en los diferentes tipos de recuentos leucocitarios.

H1: La presencia de Microorganismos (patógenos residentes y oportunistas) no es igual en los diferentes tipos de recuentos leucocitarios.

Chi²= 0,7401914

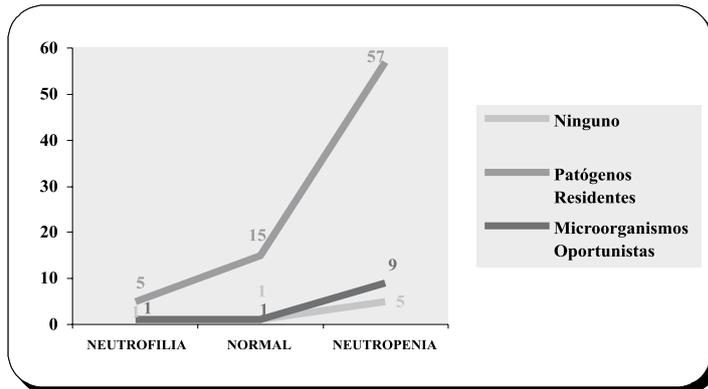
p-value = 0,6906682

bacilos gramnegativos en la década de los 70 y principios de los 80, mayor frecuencia de bacterias grampositivas en la década del 90 y mayor frecuencia de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos a fines de los años 90.

Luego del uso de fluoroquinolonas como profiláctico de infecciones bacterianas, dice Bochud⁸ que disminuye el número de bacilos gramnegativos como *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa*; en nuestro estudio además de disminuir los gramnegativos prolifera la *Candida albicans* en un 25.47% de los pacientes, coincidiendo con Wingard¹¹ que las infecciones fúngicas ocurren como infección secundaria en pacientes con neutropenia prolongada y profunda; que el 80 a 90% de las infecciones fúngicas son causadas por *Candida spp* (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, etc), *Aspergillus spp* (*A. fumigatus*, *A. flavus*); otros hongos emergentes como *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium*, *Rhizopus* y *Mucor* representan el restante 10 a 20%. El grupo de *Candida no-albicans* resistente a azoles ha emergido en algunos centros, usualmente asociado al uso profiláctico de fluconazol

Siendo la LLA la neoplasia más frecuente en niños, el pronóstico de

Gráfico 3. Frecuencia de microorganismos patógenos residentes y oportunistas en pacientes con LLA: es mayor en pacientes con neutropenia.



H0: La presencia de Microorganismos (patógenos residentes y microorganismos oportunistas) es igual en los diferentes tipos de recuentos de neutrófilos .

H1: La presencia de Microorganismos (patógenos residentes y microorganismos oportunistas) no es igual en los diferentes tipos de recuentos de neutrófilos .

Chi² = 0,7445887 p-value = 0,6891513

supervivencia es más favorable en tanto el niño tenga menos edad. En países desarrollados el 70 % de los niños llegan a curarse, en cambio, en nuestra realidad este porcentaje es menor; de allí, la importancia de evitar infecciones oportunistas identificando a los microorganismos involucrados para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Young YL, Miller RW: Incidence of malignant tumours in U.S. children. *J Pediatr* 1975; 86: 254-258.
2. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, et al: Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana Farber Cancer Institute/Children's Hospital acute lymphoblastic leukemia consortium protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994; 12: 740-747.

3. Reiter A, Schrappe M: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 84: 3122-3133.
4. Pizzo P A, Robichaud K J, Wesley R, Commers J R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-65.
5. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51
6. Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
7. Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5.
8. Bochud P Y, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97: 256-64.
9. Navarro M, García C: ¿Es útil la radiología en la leucemia aguda? *Pediatría* 1991; 7: 283-284.
10. Chang H Y, Rodríguez V, Narboni G, Bodey G P, Luna MA, Freireich E J. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 259-68.
11. Wingard J R, Merz W G, Rinaldi M G, Johnson T R, Karp J E, Saral R. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-7.
12. White M H. The contribution of fluconazole to the changing epidemiology of invasive candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1129-30
13. Sepkowitz K A, Brown A E, Telzak E E, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 1992; 267: 832-7
14. Benett JM, Catowski D, Daniel MT, et al: Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-458.

Notas:

Soporte Online
<http://sisbib.unmsm.edu.pe/www.latindex.unam.mx>

Recibido el artículo el 03 de julio de 2006 y aceptado para su publicación el 20 de setiembre 2006