



Bacterias aisladas de cultivos nasales ¿Son significativas en los pacientes con leucemia aguda?

Gilberto Barranco-Lampón,^a Carlos Alberto Mendoza-García,^b
Silvia Cabrera-Osuna,^a Irma Olarte-Carrillo,^c Yanet Ventura,^a
Mario Gutiérrez-Romero,^a Carlos Martínez-Murillo,^a Adolfo Martínez-Tovar,^c
Christian Omar Ramos-Peñañiel^a

Isolated bacteria from nasal cultures. Are they important in patients with acute leukemia?

Background: The nasal colonization by *Staphylococcal* (*epidermidis* or *aureus*) is frequent and it has importance when it is associated to bacteremia in immunocompromised patients. The objective was to determine the frequency of strains that colonize the nasal mucosa in patients with leukemia and its relationship with peripheral blood cultures.

Methods: A retrospective, observational, transversal, retrolective study was done. We analyzed the weekly results of nasal cultures and peripheral blood cultures in patients with leukemia undergoing chemotherapy. The χ^2 test and odds ratio value were estimated in the statistical analysis.

Results: We included 67 patients, 55 of them with acute lymphocytic leukemia (ALL); 28.5 % of the cultures ($n = 47$) corresponded to a positive nasal culture. *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* were the most isolated bacteria. During the first week of treatment, the positive cultures were the most frequently. All the samples isolated were sensitive to vancomycin or linezolid. It was established only the association between negative nasal cultures and negative peripheral blood cultures ($p = 0.0005$). Odds ratio for positive nasal cultures and the risk of bacteremia was 0.0269.

Conclusions: The frequency of the positive bacteria culture was low, with an adequate sensitivity measure. The presence of bacteria in nasal culture was not identified as a risk factor for the occurrence of bacteremia.

Keywords Palabras clave

Leukemia	Leucemia aguda
Nasal mucosa	Mucosa nasal
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Chemotherapy	Quimioterapia

El *Staphylococcus aureus* es una bacteria gram-positiva que coloniza la fosa nasal de forma persistente o intermitente y junto con el *Staphylococcus epidermidis* constituyen los gérmenes más frecuentes en pacientes hospitalizados, seguidos de otros colonizantes como las actinobacterias (*Propionibacterium* o *Corynebacterium*).¹ En población no enferma, la colonización por *Staphylococcus aureus* es variable. Karabiber *et al.*² registraron un porcentaje de hasta 31.5 %. La frecuencia de cepas meticilinorresistentes es baja, sin que se haya encontrado diferencias significativas entre el personal de salud y los pacientes ambulatorios (6 y 2.6 %, respectivamente).³ Contrario a esto, Askarian *et al.*⁴ reportaron una frecuencia de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilino de 5.3 %, en comparación con 25.7 % en el personal de salud. En ese estudio no se informó resistencia a vancomicina o linezolid. En pacientes con cirrosis hepática sometidos a trasplante hepático, Chang *et al.*⁵ identificaron una frecuencia de colonización nasal de 46 y 18 % de cepas resistentes y cepas sensibles, respectivamente. En dicha serie, los pacientes colonizados mostraron una mayor frecuencia de infecciones sistémicas por *Staphylococcus aureus* en comparación con los no colonizados. En 9523 pacientes admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos, Honda *et al.*⁶ reportaron una frecuencia de 27.8 % de cepas resistentes. Existen pocos informes en pacientes con cáncer: Dossi *et al.*⁷ reportaron una frecuencia de 21.2 %, sin encontrar relación con los episodios de neutropenia febril.

Debido a que una de las principales causas de falla al tratamiento es la sepsis relacionada con neutropenia febril,⁸ el objetivo de este estudio fue establecer la importancia del aislamiento de gérmenes de la cavidad nasal y su relación con la presencia de bacteremia.

Métodos

Estudio retrospectivo, observacional, transversal, retrolectivo, de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda (linfoblástica o mieloblástica), sometidos a regímenes intensivos de quimioterapia entre marzo y diciembre del año 2011.

Durante las cuatro semanas que duró la inducción a la remisión, se obtuvieron cultivos semanales (nasales, sanguíneos, faríngeos, urinarios y de heces fecales).

^aServicio de Hematología, Hospital General de México

^bFacultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

^cServicio de Biología Molecular, Hospital General de México

Comunicación con: Christian Omar Ramos-Peñañiel

Teléfono: (55) 2240 5084

Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com

Recibido: 03/09/2012

Aceptado: 18/02/2014

Resumen

Introducción: la colonización nasal por *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus* es frecuente y se ha relacionado con bacteremia en huéspedes inmunocomprometidos. En la investigación que se presenta, los objetivos fueron determinar la frecuencia de cepas que colonizan la mucosa nasal en pacientes en tratamiento de leucemia aguda y su relación con los cultivos de sangre periférica.

Métodos: estudio retrospectivo, observacional, transversal, retrolectivo de cultivos nasales obtenidos durante cuatro semanas. La relación con los hemocultivos se estableció mediante χ^2 ; se calculó razón de momios.

Resultados: se estudiaron 67 casos, en su mayoría con leucemia linfoblástica aguda ($n = 55$). De 165 cultivos nasales, 28.5 % fue positivo ($n = 47$). Las

principales bacterias identificadas fueron *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. La primera semana de tratamiento fue el principal momento de aislamiento. Todas las cepas fueron sensibles a vancomicina o linezolid. Se estableció relación entre los cultivos nasales y los hemocultivos negativos ($p = 0.0005$). La razón de momios para los cultivos nasales positivos respecto a los hemocultivos y el riesgo de bacteremia fue de 0.0269 (IC 95 % = 0.0016, 0.4484).

Conclusiones: se aislaron pocas bacterias en la mucosa nasal, y la sensibilidad de estas a los antibióticos fue adecuada. La presencia de bacterias en la mucosa nasal no fue un factor de riesgo para la aparición de bacteremia.

Análisis estadístico

La estimación de la frecuencia de cultivos positivos se realizó mediante estadística descriptiva. Para establecer una relación causal entre las bacterias aisladas de cavidad nasal y las aisladas de sangre periférica, se utilizó estadística no paramétrica mediante χ^2 . En un segundo análisis se estableció la razón de momios de un cultivo nasal positivo sobre el riesgo de un hemocultivo positivo. Se consideró un resultado significativo si se obtenía una $p \leq 0.05$ a un intervalo de confianza de 95 % (IC 95%).

Resultados

De marzo a diciembre de 2011 se estudiaron 67 pacientes con leucemia aguda, quienes iniciaron tratamiento intensivo en el Departamento de Hematología del Hospital General de México. El 82.1 % de los pacientes correspondió a leucemia linfoblástica aguda ($n = 55$) y 17.9 % a mieloblástica aguda ($n = 12$).

Del total, 86.6 % ($n = 58$) presentó aislamiento de alguna bacteria durante las cuatro semanas de estancia, solo 13.4 % ($n = 9$) se mantuvo sin desarrollo bacteriano. De 165 cultivos, 30 (18.2 %) se reportaron sin desarrollo bacteriano, en 72 (43.6 %) se aisló una bacteria grampositiva y en 63 (38.2 %) una gramnegativa.

Cultivos nasales

De los 165 cultivos, en 28.5 % se logró aislar gérmenes de la cavidad nasal ($n = 47$). En la primera semana de tratamiento se aislaron con mayor frecuencia (42.6 %), seguida de la segunda semana (23.4 %) y la tercera semana (17 %). Durante las dos primeras semanas de tratamiento se registraron 31 cultivos nasales positivos. La frecuencia de los diferentes gér-

menes aislados se describe en el cuadro I y la sensibilidad antibiótica de las principales cepas aisladas se describe en el cuadro II.

Relación entre cepas de cavidad nasal y de sangre

La prueba de χ^2 de Pearson para determinar la asociación entre los cultivos nasales y el resultado del cultivo de sangre periférica mostró una $p = 0.000$ (IC 95 %) respecto a los cultivos nasales negativos (en 72 % se obtuvieron cultivos nasales y hemocultivo negativos). Con el análisis de correlación se obtuvieron valores semejantes ($p = 0.000$, IC 95 %). Al estimar la razón de momios de la presencia de un cultivo nasal positivo sobre el riesgo de un cultivo positivo en sangre periférica se obtuvo un valor de 0.0269 (IC 95 % = 0.0016, 0.4484).

Discusión

El objetivo principal de este estudio fue determinar la frecuencia de los principales gérmenes aislados de

Cuadro I Principales bacterias aisladas en cultivos nasales de pacientes con leucemia aguda

Germen	<i>n</i>	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2.1
<i>Escherichia coli</i>	1	2.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	9	19.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28	59.7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5	10.7
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	4.2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	2.1
Total	47	100.0

Cuadro II Sensibilidad en porcentaje de los principales gérmenes aislados de la cavidad nasal de pacientes con leucemia aguda

Agente	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. haemolyticus</i>	<i>S. aureus</i>
Vancomicina	94	100	100
Linezolid	100	100	100
Moxifloxacino	62	100	54
Tetraciclina	48	100	83
Cefotetan	0	0	0
Imipenem	0	0	0
Amikacina	0	0	0
Meropenem	0	0	0
Levofloxacino	8	8	16
Piperacilina/tazobactam	0	0	0
Trimetroprim	21	21	58
Ceftazidima	0	0	0
Ticarcilina	0	0	0
Cefepime	0	0	0
Gentamicina	0	0	8
Aztreonam	0	0	0
Ceftriaxona	5	0	0
Ciprofloxacino	8	0	6
Synercid	45	25	33
Ampicilina	67	0	16
Clindamicina	10	25	16
Eritromicina	21	21	8
Rifampicina	46	75	58
Amoxicilina	11	0	25
Cefotaxima	0	0	0

la cavidad nasal en pacientes portadores de leucemia aguda y si existía relación con el aislamiento de una misma bacteria en sangre periférica. La flora aislada fue semejante a la aislada en pacientes con otros estados de inmunodepresión. Al igual que en la población en general, las cepas más frecuentes fueron *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. Como lo esperábamos, el principal momento de aislamiento fue al ingreso y después de la segunda semana se detectó un pequeño porcentaje de bacterias gramnegativas. En cuanto a la sensibilidad antibiótica, todos los *Staphylococcus* aislados fueron sensibles, tanto a linezolid como a vancomicina, por lo que la resistencia bacteriana de estas cepas aún no es una limitante para erradicarlas.

Como se mencionó, existen pocos estudios en pacientes con cáncer para determinar la frecuencia de cultivos positivos y su relación con el tipo de tratamiento o con otro tipo de cultivos, a diferencia de la enfermedad renal crónica, las afecciones cardíacas y la diabetes, en las cuales la colonización por *Staphylococcus aureus* se ha relacionado con mayor riesgo para el desarrollo de bacteremia.^{9,10}

La inmunodepresión es un factor constante para el riesgo de colonización nasal. En 1976, Plaut *et al.*¹¹ reportaron una frecuencia de *Staphylococcus aureus* en 36 pacientes, asociándolo principalmente a la descontaminación. Respecto a otros estados de inmunodepresión, Nguyen *et al.*¹² describieron una prevalencia de 34 % en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; 38 % de esa proporción fue portador persistente y 62 %, intermitente. El 85 % de los pacientes colonizados contó con una cifra de linfocitos < 100 células/mm³.

A diferencia de estos reportes, en nuestra investigación la frecuencia de cultivos positivos fue inferior a la esperada. Tampoco logramos establecer una asociación o que su presencia fuese un factor de riesgo para el aislamiento de bacterias en sangre periférica. En cuanto a la sensibilidad a los antibióticos, todas las cepas fueron sensibles a vancomicina y linezolid, si bien se identificó que la aparición de cepas meticilinoresistentes, con sensibilidad intermedia a vancomicina, apunta a constituirse en un problema emergente, principalmente en los pacientes en condición crítica.¹³ El uso indiscriminado de antibióticos, la presencia de patologías crónicas y el uso de sondas percutáneas son los principales factores para el desarrollo de cepas resistentes.¹⁴

Aún no está claro el papel de la erradicación de las cepas de *Staphylococcus aureus* en pacientes oncológicos que serán sometidos a un régimen intensivo de quimioterapia. Por su parte, Ammerlaan *et al.*¹⁵ describieron la eficacia de la administración del ungüento de mupiricina y el aseo con jabón de clorhexidina para eliminar cepas resistentes, medidas con las que logró una tasa de erradicación de 60 %.

Conclusiones

En este estudio se observó una frecuencia menor a la esperada de colonización nasal en pacientes con leucemia sometidos a quimioterapia. La sensibilidad a vancomicina y linezolid de los agentes aislados fue constante. No se encontró una relación directa entre la presencia de un cultivo nasal positivo o el aislamiento de dicho germen en sangre periférica, por lo que no se pudo identificar como un factor de riesgo.

Es necesario continuar con ensayos que determinen si la erradicación de cepas resistentes en pacientes que recibirán quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos es de utilidad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR. The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One*. 2010;5(5):e10598. Disponible en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0010598>
2. Karabiber N. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in the normal population and hospital laboratory personnel. *Mikrobiyol Bul*. 1991;25(2):187-91.
3. Cesur S, Cokça F. Determination of nasal carriage rates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in hospital personnel and in the community. *Mikrobiyol Bul*. 2002;36(3-4):247-52.
4. Askarian M, Zeinalzadeh A, Japoni A, Alborzi A, Memish ZA. Prevalence of nasal carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its antibiotic susceptibility pattern in healthcare workers at Namazi Hospital, Shiraz, Iran. *Int J Infect Dis*. 2009;13(5):e241-7.
5. Chang FY, Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. *Staphylococcus aureus* nasal colonization in patients with cirrhosis: Prospective assessment of association with infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998;19(5):328-32.
6. Honda H, Krauss MJ, Coopersmith CM, Kollef MH, Richmond AM, Fraser VJ, et al. *Staphylococcus aureus* nasal colonization and subsequent infection in intensive care unit patients: Does methicillin resistance matter? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31(6):584-91.
7. Dossi C MT, Zepeda F G, Ledermann D W. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in a cohort of children with cancer. *Rev Chilena Infectol*. 2007;24(3):194-8.
8. Legrand M, Max A, Peigne V, Mariotte E, Canet E, Debrumetz A, Lemiale V, et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(1):43-9.
9. Maamoun HA, Soliman AR, El Sherif R. Carriage of *Staphylococcus aureus* in the nose of patients on regular dialysis treatment using hemodialysis catheters. *Hemodial Int*. 2011;15(4):563-77.
10. Del Rio A, Cervera C, Moreno A, Moreillon P, Miró JM. Patients at risk of complications of *Staphylococcus aureus* bloodstream infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48 Suppl 4:S246-53.
11. Plaut ME, Palaszynski F, Bjornsson S, Yates JW, Henderson ES. Staphylococcal bacteremia in a "Germ-free" unit. *Arch Intern Med*. 1976;136(11):1238-40.
12. Nguyen MH, Kauffman CA, Goodman RP, Squier C, Arbeit RD, Singh N, Wagener MM, et al. Nasal carriage of and infection with *Staphylococcus aureus* in HIV-infected patients. *Ann Intern Med*. 1999;130(3):221-5.
13. Solberg CO. Spread of *Staphylococcus aureus* in hospitals: Causes and prevention. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(6):587-95.
14. Lu SY, Chang FY, Cheng CC, Lee KD, Huang YC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization among adult patients visiting emergency department in a medical center in Taiwan. *PLoS One*. 2011;6(6):e18620. Disponible en <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0018620>
15. Ammerlaan HS, Kluytmans JA, Berkhout H, Buiting A, de Brauwier EI, van den Broek PJ, et al. Eradication of carriage with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Effectiveness of a national guideline. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(10):2409-17.