

# CASO CLINICO

Infecciones en Postoperatorio de gastrectomía oncológica asociada a quimioterapia hipertérmica intra-peritoneal.

Dra Mercedes Saralegui.

Residente Cátedra Enfermedades Infecciosas

Dr Henry Albornoz.

Prof. Adjunto Cátedra Enfermedades Infecciosas



## Historia clínica:

Sexo femenino, 19 años, procedente de Tacuarembó.

AP: Enfermedad por reflujo gastroduodenal, sin otros antecedentes a destacar.

Motivo de consulta: vómitos y adelgazamiento.

Consultó a principio de enero de 2015 por cuadro de 3 meses de evolución dado por vómitos post-ingestas reiterados y abundantes y adelgazamiento de 20 kg.

Con el planteo de estenosis gastroduodenal, el 13/1 se realizó FGC: abundante residual gástrico con mucosa sana. Gran hipertonía pilórica.



Planteo diagnóstico inicial: hiperplasia pilórica.

3/2 (día 1): ingresó para cirugía de coordinación.

Se realizó antrectomía y gastro-yeyunoanastomosis. Sin complicaciones.

Antibioticoterapia profiláctica: ampicilina sulbactam + gentamicina la cual se mantuvo durante 4 días.

11/2 (día 8): ante la buena evolución se otorgó alta a domicilio.

Anatomía patológica: adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado (tipo difuso en la clasificación de Lauren).



18/2 (día 15): reingresó dolor abdominal, ictericia y fiebre, cuadro interpretado como por colangitis aguda.

Exámenes complementarios:

Leucocitosis:  $18.400/\text{mm}^3$

Bilirrubina total: 3.06 a predominio de bilirrubina directa.

Fosfatasa alcalina: 1310.

Se reinstaló ampicilina sulbactam + gentamicina, se agrega metronidazol.

22/2 (día 19) Tomografía abdomen y pelvis: absceso hepático en lóbulo izquierdo de 62x 80mm en sus diámetros anteroposterior y transversal, en contacto con sutura digestiva. Dilatación discreta de la vía biliar intrahepática, colédoco de 14mm. Aumento de número de ganglios a nivel de la curvatura menor del estómago.

Se realiza drenaje del absceso con gasto purulento (no se envió material para cultivo).



Traslado a Hospital de referencia en Montevideo, para resolución definitiva.

23/2 (día 20): ingresó a sala de cirugía: lúcida, sin fiebre, con leucocitosis en descenso.

Drenaje de absceso: gasto con 200 cc diarios.

Plantean fístula duodenal como causa del absceso.

3/3 (día 28): tomografía de tórax, abdomen y pelvis: colección de aspecto subhepático con catéter de drenaje en su interior con buena evacuación.

Se presenta en ateneo conjunto cirugía-oncología: cáncer gástrico difuso con probable fístula duodenal tumoral, con resección oncológica insuficiente. Paciente de alta complejidad oncológica-quirúrgica. Se plantea gastrectomía total, probablemente duodenopancreatectomía cefálica asociando quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.



Cultivo de drenaje de absceso: *klebsiella pneumoniae*. Sensible a cefradina, ciprofloxacina, gentamicina, amikacina, TMP-STX.

17/3 (día 42): se inicia tratamiento con ciprofloxacina.

19/3 (día 44): ingresa a UCI en preoperatorio.



En suma:

- Mujer, 19 años.
- Cáncer gástrico, resección quirúrgica no oncológica.
- Absceso intra-abdominal postoperatorio: ¿Sub-hepático? ¿fuga de anastomosis gastroyeyunal? ¿lesión de vía biliar?.
- Microorganismo: *K. pneumoniae*.
- Drenaje percutáneo y tratamiento ATB.
- Preoperatorio de gastrectomía total.



20/3 (día 45): cirugía, (9:30 horas de duración)

Gastrectomía total, omentectomía, peritonectomía y duodeno-pancreatectomía cefálica asociando quimioterapia hipertérmica intraperitoneal y yeyunostomía de alimentación. Se evidencia lesión de colédoco la cual se repara sobre Kher. Se dejan drenajes enfrentados a la anastomosis esofagoyeyunal y a nivel subhepático.

Antibiotecoterapia profiláctica: ampicilina sulbactam + amikacina.





## Postoperatorio:

En las primeras 72 hs de evolución cursó SIRS y luego agregó insuficiencia respiratoria y fiebre.

Cursó ISQ incisional, requirió apertura de la mediana y drenaje de material purulento. Cultivo: sin desarrollo.

28/3 (día 53): TC tórax: derrame pleural izquierdo moderado con atelectasia pasiva y consolidación en LSD y LSI.



TC abdomen y pelvis con contraste i.v y v.o.: sin evidencia de fuga de contraste. Hematoma a nivel de anastomosis biliar de 4cm y otro detrás de 6cm (¿anastomosis esofagoyeyunal?), con probable trombosis de rama lateral de vena porta. Se inicia anticoagulación oral.

Eco doppler de vena porta: sin elementos de trombosis, se cambia a isocoagulación.

Directo de Líquido Peritoneal: BGN. Planteo de peritonitis postoperatoria, se suspende ampicilina-sulbactam y amikacina y se inicia meropenem.



30/3 (día 55): cultivo de gajo de drenaje enfrentado a colección: *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens* productora de BLEE.

31/3 (día 56): Urocultivo: levaduras. Se comienza profilaxis para candidiasis invasiva con fluconazol 200mg c/8hs i/v.

6/4 (día 62): Mejoría de los parámetros infecciosos, alta a sala de cirugía.

11/4 (día 67): TC de abdomen y pelvis: voluminosa colección con niveles hidroaéreos que ocupa ambos flancos y región umbilical alcanzando fondo de saco de Douglas por delante de colon ascendente y descendente que comprime ambos uréteres provocando dilatación ureteropélvica bilateral.

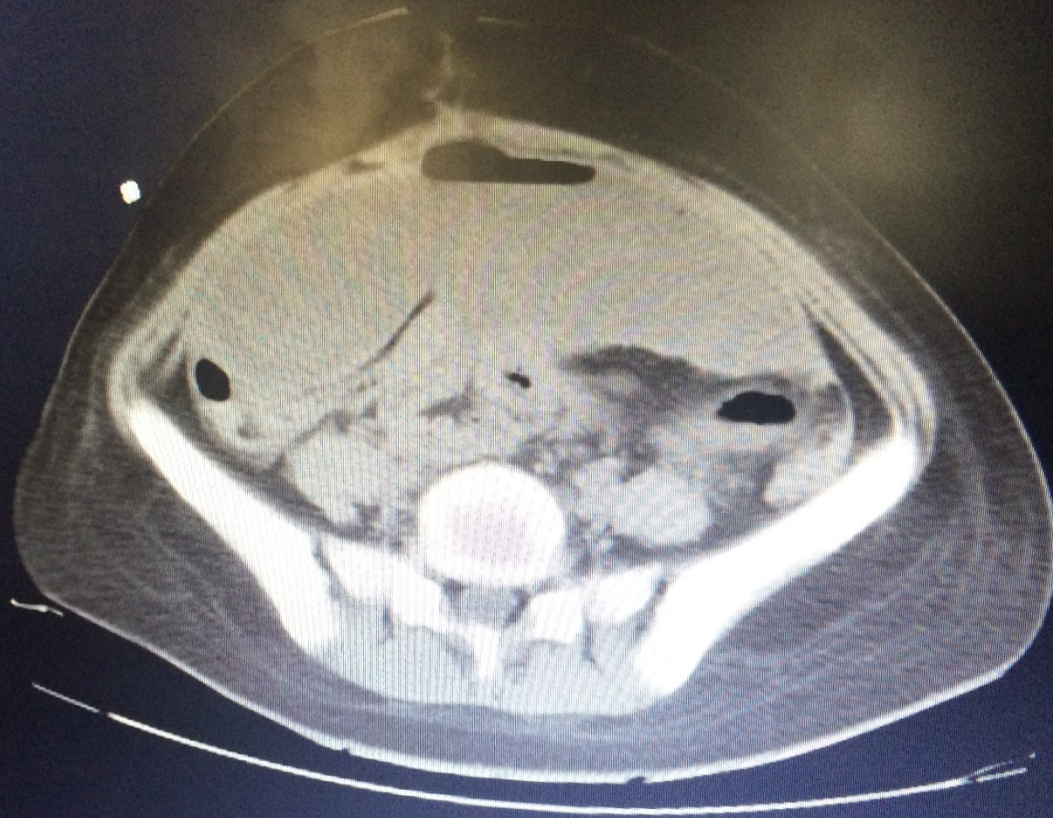


female

Acc

m

R



Frame: [41] 41 / 44  
Zoom: 125.05%  
Window/Level: 400/40  
Pixel: No value - Outside image  
CT (512x512) - AXIAL



# Exámenes complementarios: 12/4

leucocitosis	42.000/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	6,6 g/dl
plaquetas	896.000/mm <sup>3</sup>
azoemia	0,22 g/l
creatininemia	0,51 mg/dl
Na <sup>+</sup>	134 mEq/L
K <sup>+</sup>	4,3 mmol/L
TGO/TGP	36/25 U/L
GGT	302 U/L
Fosfatasa alcalina	300 U/L
BT/BD	2,15/1,42 mg/dl
Tiempo de protrombina	64%
albúmina	1,71 g/dl



12/4 (día 68): planteo de peritonitis aguda, se reinterviene mediante laparoscopia. Se drena abundante líquido purulento de cavidad peritoneal, se envía para cultivo.

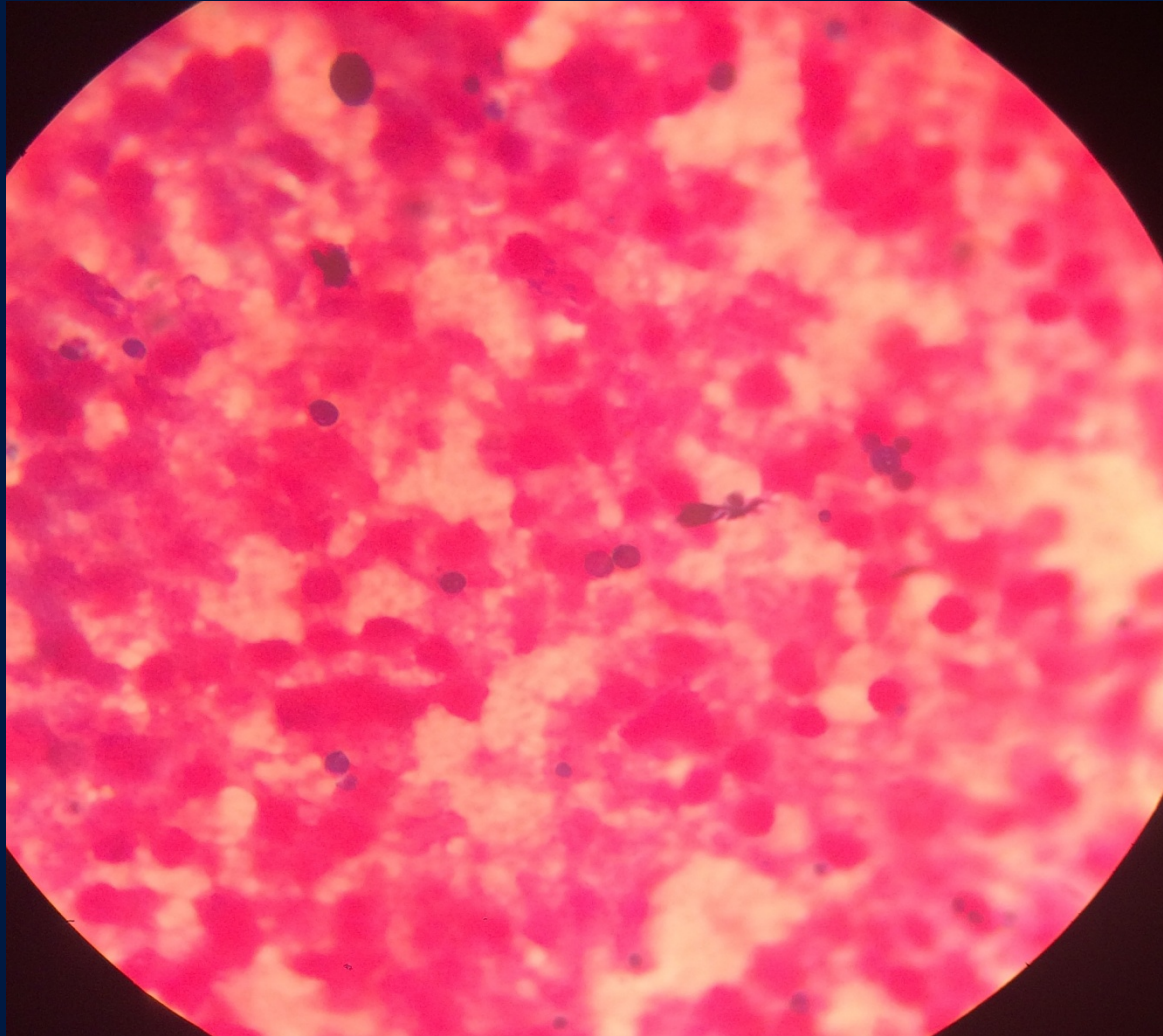
Se realiza toilette peritoneal y se dejan 2 drenajes de látex.

Examen microbiológico directo de material de drenaje: se observan abundantes PMN con levaduras. Cultivo sin desarrollo.

Con el planteo de candidiasis invasiva se rota a anfotericina B.

13/4 (día 69): Reingresa a CTI, donde se mantiene lúcida, con tendencia a la hipotensión, taquicárdica, subfebril, con Oxigenoterapia c/MFL. Leucocitosis en descenso:  $29.800/\text{mm}^3$ .





## En suma:

- Sexo femenino, 19 años.
- Cáncer gástrico con resección oncológica insuficiente.
- Gastrectomía total, duodenopancreatectomía, anastomosis esofagoyeyunal, peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

## Como complicaciones presentó:

- Infección de sitio quirúrgico (sin microorganismo identificado).
- Peritonitis postoperatoria (*K. pneumoniae*, *S. marcescens*).
- Peritonitis terciaria, probable Candidiasis Invasiva.





En la evolución, se intervino quirúrgicamente por un hematoma parietal abierto a cavidad abdominal, el cual se drenó.

Ante la buena evolución clínica, sin fiebre, sin leucocitosis, se transfiere a sala de cirugía general.

Se completó 4 semanas de meropenem y de Anfotericina B.



## Revisión:

1- Peritonectomía y Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

a- Técnica

b- Indicaciones

b- Complicaciones infecciosas.

2- Profilaxis para candidiasis invasiva ¿Cuándo está indicada?.



# Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIH).

Cáncer gástrico: una de las causas de muerte más frecuentes por cáncer en todo el mundo.

Tratamiento más favorable: cirugía resectiva con criterio curativo + quimioterapia adyuvante.

La carcinomatosis peritoneal: principal forma de recurrencia.

Cirugía citorreductora más QIH: opción terapéutica eficaz. Puede ser efectiva para prevenir la carcinomatosis intraperitoneal y puede extender el tiempo antes de la recurrencia peritoneal.

Aunque hay complicaciones derivadas de la QIH, su seguridad y eficacia han sido demostradas en otros estudios.

Kang, L et al.

*J Chin Med Assoc.* 2013; 76; 425-431.



# 1a- Peritonectomía y Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIH).

- Técnica introducida en 1980 en Japón.
- Diseminación de su uso en Europa en los 90 y posteriormente en USA.
- Comprende tres pasos:
  - 1- Resección tumoral del órgano comprometido.
  - 2- Cirugía citoreductora peritoneal.  
(peritonectomía parietal y visceral y omentectomía).
  - 3- Quimioterapia Hipertérmica intraperitoneal.
- Quimioterapia Hipertérmica.
- Tres técnicas:
  - Abierta: técnica del “Coliseo”.
  - Cerrada.
  - Laparoscópica.

Wademan, M. et al.

*Surgery Curr Res*; 2012, 2:4.



## Técnica Abierta



Wademan, M. et al.  
*Surgery Curr Res*; 2012, 2:4.



## Técnica Cerrada



Wademan, M. et al.

*Surgery Curr Res*; 2012, 2:4.



# Técnica Laparoscópica



Wademan, M. et al.  
*Surgery Curr Res*; 2012, 2:4.



# Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion.

- Tipo de estudio: retrospectivo.
- 172 pacientes con cáncer gástrico divididos en 2 grupos:
  - 121 cirugía resectiva sola.
  - 51 gastrectomía resectiva más QIH.
- QIH luego de la gastrectomía y resección ganglionar.  
Se instiló 3-4 litros de suero Ringer lactato + cisplatino + mitomicina + etoposide en la cavidad peritoneal a 41- 43°C por 60 minutos.

Kang, L et al.

*J Chin Med Assoc.* 2013; 76; 425-431.





## Resultados:

- Supervivencia a 5 años:
  - 10,7% cirugía resectiva sola y 43,9% cirugía resectiva + QIH (p=0,029).
  - Tiempo de supervivencia media: 21,7 y 34,8 meses respectivamente (p=0,029).
  - Supervivencia libre de enfermedad a 3 años: 28,9% y 66% respectivamente (p= 0,045).

Kang, L et al.  
*J Chin Med Assoc.* **2013**; 76; 425-431.



# Beneficios de la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia tras la cirugía citorreductora.

- El calor tiene efectos antitumorales por si mismo
- El calor incrementa la citotoxicidad por si mismo
- El calor incrementa la penetración de los medicamentos a los tejidos
- Se consigue una distribución uniforme de la quimioterapia intraperitoneal en todas las superficies del abdomen y pelvis.
- Se eliminan las náuseas y los vómitos
- Durante el tiempo de hipertermia se monitorizan todos los parámetros (hemodinámicos, temperatura, coagulación)

Farré Alegre, J et al  
*Oncología*, 2004; 27(4):262-266.



# 1b- Indicaciones de QIH

Gran volumen de carcinomatosis peritoneal no invasiva o sarcomatosis.

Mesotelioma peritoneal.

Bajo volumen de implantes peritoneales de cáncer invasivo.

Cáncer gastrointestinal perforado.

Cáncer adherido a estructuras adyacentes.

Cáncer gastrointestinal con citología peritoneal positiva.

Cáncer gastrointestinal con afectación de ovario.

Rotura tumoral con diseminación durante el acto quirúrgico.

Cáncer de ovario recurrente después de largo tiempo libre de enfermedad.

ascitis carcinomatosa.

Farré Alegre, J et al  
*Oncología*, **2004**; 27(4):262-266.



## 1c - Postoperative infections in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis.

- Tipo de estudio: retrospectivo.
- 30 pacientes con carcinomatosis peritoneal en quienes se realizó cirugía citorreductora + QIH.
- Se evaluó frecuencia, sitios y microorganismos involucrados en infecciones postoperatorias.

Capone, A et al

*Journal of Surgical Oncology* 2007;96: 507-513



## Resultados:

- 29 infecciones postoperatorias en 30 pacientes.
- Incidencia de infecciones de 36% (11/30) con 2,5 infecciones por paciente.
- Tipo de infecciones:
  - Bacteriemia y Sepsis (14 casos).
  - ISQ (8 casos): absceso subfrénico, absceso intraabdominal, empiema pleural, fístula urinaria.
- Microorganismos:
  - ISQ: Enterobacterias y *Enterococcus*
  - Bacteriemias: *Staphylococcus* y *Candida*.

Capone, A et al

*Journal of Surgical Oncology* 2007;96: 507-513.



Las infecciones por *Candida* tienen alta mortalidad y ocurren sobretodo en pacientes sometidos a una cirugía abdominal mayor, con resección intestinal y peritonectomía, reintervenidos por una complicación postoperatoria.

- Búsqueda de colonización por *Candida*: ayuda a predecir infecciones y guiar el tratamiento empírico.
- Son necesarios estudios adicionales bien diseñados para sacar conclusiones.

Capone, A et al

*Journal of Surgical Oncology* 2007;96: 507-513



# Postoperative infections after cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis: proposal and results from a prospective protocol study of prevention, surveillance and treatment.

- Tipo de estudio: prospectivo.
- 111 pacientes con carcinomatosis peritoneal sometidos a cirugía citorreductora + QIH.
- Resultados:
  - Infecciones posoperatorias: 35,8% de los pacientes (25.9% fueron candidiasis invasiva).
- Factores asociados a Infecciones posoperatorias:
  - Sexo masculino ( $p= 0,05$ ).
  - Índice de riesgo de infección ( $p= 0,02$ ).
  - Resección de colon ( $p= 0,005$ ).
  - Duración de la cirugía ( $p= 0,005$ ).

Valle, M. et al.

*EJSO*; 2014 (40): 950-956.



## 2- Candidemia

- Micosis oportunista más frecuente.
- Especies más comunes en América Latina:
  - *C. albicans* (40-50%),
  - *C. tropicalis* y
  - *C. parapsilosis* (20-25%).
- Candidemia debida a *C. glabrata* es baja con aumento de la incidencia en los últimos años con importantes implicaciones clínicas, ya que es menos susceptible a fluconazol.
- *Candida krusei* es intrínsecamente resistente a fluconazol, la incidencia de candidemia debida a ésta en América Latina es baja (1,7%).
- Pronóstico: relacionado con el momento de inicio y selección de una terapia apropiada.



## Puntajes clínicos para identificar pacientes con riesgo de candidemia.

- Sistemas de calificación: se basan en la colonización de *Candida* como factor de riesgo independiente.

1- Cálculo de un índice de colonización (IC): número de sitios corporales colonizados/número total de sitios corporales examinados.

≥ 0,5: valor predictivo positivo (VPP): 66%. Valor predictivo negativo (VPN): 100% para predecir candidiasis invasiva.

2- IC corregido (ICC): sitios colonizados profusamente/todos los sitios colonizados x valor del IC: ≥ 0,4: VPP y VPN: 100%.

Nucci, M et al.



## Candida score (CS):

- Selección de pacientes para iniciar terapia antifúngica en UCI.
- 1 punto por ítem para: cirugía, colonización multifocal y nutrición parenteral total y 2 puntos para sepsis severa.
- Incidencia candidiasis invasiva en pacientes críticos no neutropénicos y colonizados:
  - CS  $\geq$  3 : 13,8%
  - CS < 3 : 2,3%
- Riesgo candidiasis invasiva: 30,3% en los pacientes con cirugía abdominal y CS > 3.
- Un estudio incorporó la medición sérica de 1,3-D-glucano (BDG).
  - El mejor predictor de candidemia fue el nivel de BDG (sensibilidad 93%, especificidad 86%), seguido por el CS y el IC.

Nucci, M et al.

*Rev Iberoam Micol.* 2013;30(3S1):179–188.



# Factores de riesgo para candidiasis invasiva.

Criterio más importante para inicio de profilaxis.

- Cirugía mayor.
- Nutrición parenteral.
- Insuficiencia renal con terapia de sustitución renal.
- Neutropenia.
- Uso de antibióticos de amplio espectro.
- Vía venosa central.
- Implante de dispositivos protésicos.
- Terapia inmunosupresora.

Nucci, M et al.

*Rev Iberoam Micol.* 2013;30(3S1):179–188.



# Profilaxis

- Prevención en pacientes que no presentan evidencia de infección fúngica en curso, pero tienen riesgo de desarrollarla.
- Metaanálisis de ensayos controlados y aleatorizados que evaluaron la profilaxis antifúngica en pacientes de UCI no neutropénicos.
- Resultados:
  - Profilaxis redujo el riesgo de candidiasis invasiva (50-80%).
  - No se ha demostrado bien el efecto sobre la mortalidad.
- La gran heterogeneidad de los pacientes en los diferentes estudios probablemente influyó sobre los resultados.

Nucci, M et al.



- No hay recomendación universal para la profilaxis antifúngica en pacientes no neutropénicos.

### Importancia de una adecuada selección en pacientes no neutropénicos para profilaxis antifúngica.

#### - Considerar profilaxis:

- Lugares con elevada incidencia (> 2%) de candidiasis invasiva.
- Factores de riesgo.

- Fármaco de elección: fluconazol: 400 mg/día i.v. (6 mg/kg).

- Duración: no hay recomendaciones universales. Debería mantenerse mientras persistan los factores de riesgo.

Nucci, M et al.



# Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis.

- Tipo de estudio: metaanálisis.
- N: 1226 pacientes (9 ECA).
- Objetivos: determinar si la profilaxis antifúngica sistémica disminuye la morbimortalidad por infecciones fúngicas en pacientes no neutropénicos críticos con factores de riesgo.
- Métodos: 2 grupos que recibieron fluconazol o ketoconazol versus placebo (8 ECA) y no tratamiento (1 ECA).

Cruciani, M. et al

*Intensive Care Med* 2005;31(11):1479-87.



## • Resultados:

### • Profilaxis con azoles:

#### Reducción en:

- tasa de candidemia (RR 0.30, 95% CI 0.10-0.82).
- mortalidad atribuible a infecciones por *Candida* (RR 0.25, 95% CI 0.08-0.80).
- mortalidad global (RR 0.60, 95% CI 0.45-0.81).

### • Amplia variabilidad en la definición de algunos resultados clínicos.

• Conclusiones: la profilaxis de la infección por *Candida* en pacientes ingresados en la UCI tiene efecto beneficioso sobre ciertos resultados, pero se necesitan datos adicionales de ensayos clínicos para ofrecer recomendaciones firmes.

Cruciani, M. et al

*Intensive Care Med* 2005;31(11):1479-87.



# Terapia empírica:

## Pacientes no neutropénicos:

- No realizar tratamiento empírico en pacientes sin factores de riesgo, sin colonización y que tengan valores BDG negativos.
- Considerar en pacientes no neutropénicos con sospecha de candidiasis invasiva.
- Fármaco de elección: el mismo que para la candidemia documentada.
- Recomendación: equinocandinas.

Se puede aplicar el esquema step-down pasando a fluconazol ante buena evolución y con agente etiológico sensible a fluconazol.

Nucci, M et al.

*Rev Iberoam Micol.* 2013;30(3S1):179–188.





# Aprendizaje:

- La cirugía citorreductora + quimioterapia intraperitoneal hipertérmica es una modalidad terapéutica en aumento en el mundo, implementándose en Uruguay en los últimos años.
- Es una técnica que genera alteraciones anatómicas y alteraciones en la respuesta inflamatoria a nivel intraabdominal con disminución de las defensas locales y predispone a múltiples complicaciones infecciosas, incluyendo infecciones por *Candida*.
- Conocer los factores de riesgo adicionales para estas complicaciones y especialmente evaluar el riesgo de Candidiasis invasiva es muy importante para adoptar medidas terapéuticas oportunas y eficaces con el fin de disminuir la morbimortalidad.





**Cátedra de  
Enfermedades Infecciosas | 2015**

