

Incidencia de bacteriemia en grupos histológicos de neoplasias hematológicas

Ramón Teira^a, Eva Lizarralde^a, Juan M. Santamaría^a, Zuriñe Zubero^a, Pepa Muñoz^a, Josu Baraiaetxaburu^a, Itziar Olabarría^b, Carmen Ezpeleta^c, José M. Beltrán de Heredia^b y Ramón Cisterna^c

Servicios de ^aEnfermedades Infecciosas, ^bHematología y ^cMicrobiología. Hospital de Basurto. Bilbao. España.

INTRODUCCIÓN. Se están identificando subgrupos con pronóstico diferente entre los pacientes con cáncer e infecciones. Estudios previos han sugerido diferencias relacionadas con el diagnóstico histológico que no han sido demostradas definitivamente.

MÉTODOS. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados con diagnóstico de leucemia aguda o linfoma maligno entre 1988 y 1998. Se calculó la incidencia de bacteriemia para los siguientes subgrupos; leucemia linfoblástica aguda (LLA); leucemia mieloblástica aguda (LMA); LMA con antecedente de anemia refractaria con exceso de blastos (AREB); linfoma maligno de alto grado (LMAG); linfoma maligno de grado intermedio (LMGI); linfoma maligno de bajo grado (LMBG); y linfoma maligno indeterminado (LMI). Se construyeron las curvas de Kaplan-Meier de tiempo hasta el primer hemocultivo positivo y se compararon por el test del rango logarítmico.

RESULTADOS. Se diagnosticaron 244 nuevas leucemias agudas o linfomas en el período estudiado: 62 LMA, 34 LLA, 20 LMA-AREB, 78 LMAG, 7 LMGI, 37 LMBG y 6 LMI. En el momento del cierre del estudio, 44 pacientes estaban vivos, 147 tenían una fecha de fallecimiento conocida y 53 habían sido formalmente perdidos del seguimiento (la mayoría, trasladados para tratamiento paliativo). En 684 hemocultivos se detectaron 51 contaminaciones y 155 aislamientos significativos. De ellos, 74 fueron bacterias grampositivas; 47, gramnegativas; 27, polimicrobianas, y 7, hongos. La incidencia de bacteriemia en casos por 1.000 paciente-días fue 5,80 para la LMA, 5,03 para la LMA-AREB, 1,56 para la LLA, 0,21 para los LMAG y 0,40 para los restantes linfomas. El tiempo hasta el primer hemocultivo positivo fue significativamente menor para la LMA que para cualquier otro grupo; y para la LLA y LMA-AREB que para los linfomas.

CONCLUSIÓN. Se observó una diferencia en la incidencia de bacteriemia entre grupos definidos histológicamente de pacientes no seleccionados con neoplasias hematológicas.

Palabras clave: Bacteriemia. Incidencia. Cáncer. Leucemia. Linfoma. Neutropenia. Hemocultivos.

Incidence of bacteremia among histologic groups of hematologic malignancies

INTRODUCTION. Subgroups having dissimilar prognoses are being identified among cancer patients with infection. Previous studies have suggested that these differences may be related to the histologic diagnosis, but this issue has not as yet been demonstrated.

METHODS. We reviewed the medical records of all patients admitted with acute leukemia (AL) or lymphoma (ML) from 1988 to 1998. Incidence of bacteremia was calculated for the following subgroups: acute lymphocytic leukemia (ALL), acute myelocytic leukemia (AML), AML following refractory anaemia with excess blasts (AML-RAEB), high-grade ML (HGML), intermediate-grade ML (IGML), low-grade ML (LGML) and indeterminate ML (IML). Kaplan-Meier curves of time to the first positive blood culture were constructed and compared by means of log-rank test.

RESULTS. In the period covered there were 244 new diagnoses of AL or ML: 62 AML, 32 ALL, 20 AML-RAEB, 78 HGML, 7 IGML, 37 LGML and 6 IML. At the end of the study period, 44 patients were alive, 147 were known to have died at a certain date and 53 had been formally lost to follow-up (most of them, transferred for hospice care). Among 684 blood cultures, there were 51 contaminations and 155 significant isolates. Among the latter, gram-positive bacteria were isolated in 74 and gram-negative bacteria in 47; in 27 cases more than 1 bacterial species were recovered. Fungi were isolated in 7 cases. The incidence of bacteremia expressed as cases per 1000 patient-days was 5.80 for AML, 5.03 for AML-RAEB, 1.56 for ALL, 0.21 for HGML and 0.40 for the remaining ML. Time to the first positive blood culture was significantly shorter for AML than for any other group, and was shorter for ALL and AML-RAEB than for ML.

CONCLUSION. Differences in the incidence of bacteremia were observed among histologically-defined groups of unselected patients with hematologic malignancies.

Key words: Bacteremia. Incidence. Cancer. Leukemia. Lymphoma. Neutropenia. Blood cultures.

Introducción

Las infecciones siguen siendo una causa principal de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer¹⁻³. La

Correspondencia: Dr. R. Teira.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital de Basurto.
Avda. Montevideo, 18. 48013 Bilbao. España.
Correo electrónico: rteira@hbas.osakidetza.net

Manuscrito recibido el 12-12-2001; aceptado el 03-09-2002.

veracidad de esta afirmación esconde, sin embargo, la realidad de las complejas y dinámicas interacciones entre el cáncer (y su tratamiento) y la infección.

Es bien conocido que el patrón de enfermedades infecciosas que complican la evolución y tratamiento del cáncer ha cambiado a lo largo de las últimas décadas, y se han publicado numerosos trabajos que confirman el desplazamiento del predominio de bacterias gramnegativas a otra de cocos grampositivos, así como el progresivo aumento de la prevalencia de infecciones por hongos^{4,5}.

El patrón de infecciones en pacientes con cáncer también varía entre diferentes hospitales, fenómeno que depende tanto de circunstancias generales como de otras peculiaridades epidemiológicas de cada institución en particular^{6,7}.

Finalmente, no menos obvio, pero ciertamente menos reconocido, el espectro etiológico, el curso clínico y el desenlace de las infecciones difieren de manera considerable según el tipo de cáncer, ya sea por influencia de factores relacionados con el órgano involucrado, con el tratamiento o con la afectación de diferentes brazos del sistema inmunitario⁸.

Para investigar la influencia de algunas de estas fuentes de variación sobre el patrón de infecciones en una población determinada, se ha estudiado un modelo objetivo, bien definido de infección (bacteriemia), en un grupo de pacientes de alto riesgo con neoplasias hematológicas.

Métodos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados en el servicio de hematología entre enero de 1988 y mayo de 1998 con el diagnóstico de leucemia aguda o linfoma maligno. Se recogieron antineoplásico, hemocultivos (fecha y resultados), recuento de leucocitos y neutrófilos (entre las los siguientes datos clinicoepidemiológicos: edad, sexo, diagnóstico de neoplasia [tipo y fecha], tratamiento en las 24 h precedentes o posteriores) y fecha de finalización (fallecimiento, pérdida o fin del estudio). Durante el período considerado, se utilizaron en nuestros servicios las siguientes clasificaciones, material y procedimientos.

Las leucemias agudas se clasificaron según la clasificación Franco-Americano-Británica⁹, aunque para este estudio y para evitar la dispersión de los datos, se mantuvo únicamente la clasificación histológica (linfoblástica o mieloblástica) con la adición (decidida *a priori*) de un subgrupo dentro de la leucemias mieloblásticas agudas (LMA) definido por el antecedente en el historial de los pacientes de anemia refractaria con exceso de blastos (AREB). Los linfomas malignos se clasificaron según la clasificación conocida como "Working Formulation"¹⁰ hasta 1994. A partir de esa fecha se utilizó la clasificación revisada europeo-americana¹¹. Sin embargo, tal como se había decidido en el caso de las leucemias agudas, para los objetivos de este estudio sólo se consideró el grado de malignidad (bajo, medio o alto). Se definió como "neutropenia" un recuento de neutrófilos inferior a 500/ μ l.

Entre 1988 y 1995 se utilizó el sistema de hemocultivos Bactec NR7730, que se sustituyó a partir de esa fecha por Bactec 9240 (Becton-Dickinson, Sparks, Maryland). La identificación de los aislamientos grampositivos se realizó mediante el sistema API (Biomérieux, Marcy L'Etoile, Francia) y la de los gramnegativos mediante paneles de Wider (Dade Microscan Inc., West Sacramento, EE.UU.) o API (Biomérieux, Marcy L'Etoile, Francia). La sensibilidad a antimicrobianos se determinó mediante el sistema disco placa y la concentración inhibitoria mínima (CIM), por medio de paneles de Wider (Dade Microscan Inc., West Sacramento, EE.UU.).

La aparición de fiebre en nuestros pacientes hospitalizados con leucemia aguda o linfoma maligno motiva sistemáticamente la extracción inmediata de muestras pareadas de sangre para hemocultivo (en frascos con medio para aerobios y anaerobios, respectivamente) y media hora y una hora después sendas muestras pareadas adicionales, así como el inicio de tratamiento antibiótico empírico (en lo sucesivo, se utilizará el término "hemocultivo" para designar al conjunto de las 6 muestras). Los mismos procedimientos se aplican cuando estos pacientes son atendidos en el servicio de urgencias. Salvo por indicación médica específica, no se repite el hemocultivo durante el mismo episodio febril. Finalmente, el aislamiento de la misma especie bacteriana durante el mismo febril se ha contabilizado a efectos de este estudio como un único hemocultivo positivo. Se definió "bacteriemia" como el aislamiento de un microorganismo patógeno en uno o varios frascos de un hemocultivo, excepto en los casos de aislamiento de *Staphylococcus coagulasa-negativos* y *Corynebacterium* diferentes del grupo JK, en cuya situación se requirió el aislamiento en al menos 2 frascos, definiéndose como "contaminación" el aislamiento de especies de estos géneros en uno solo de los frascos. Las extracciones se realizan a través de venoclisis periféricas o, en caso contrario, queda especificado por escrito en la hoja de solicitud remitida al laboratorio de microbiología, así como en la propia documentación de la historia clínica del paciente. Durante el período estudiado, no se utilizó en nuestro hospital profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS en la Unidad de Epidemiología Clínica e Investigación de nuestro hospital. Se compararon las medias de los distintos grupos mediante análisis de la varianza (ANOVA) y se estudiaron las tablas de contingencia de las variables cualitativas mediante pruebas de la chi cuadrado (χ^2).

Se calculó la incidencia de bacteriemia por 1.000 paciente-días dividiendo el número de episodios registrados en cada neoplasia por el número total de días de seguimiento acumulados para las mismas y multiplicado por 1.000. Se consideró a cada paciente en seguimiento desde el día de su diagnóstico hasta la fecha arbitraria de cierre del estudio (15 de mayo de 1998), de su muerte o de pérdida de seguimiento. Con estos datos se construyeron las curvas de Kaplan-Meier de tiempo hasta un hemocultivo positivo y se compararon mediante el test del rango logarítmico. Además se calcularon los riesgos relativos de desarrollar bacteriemia para cada neoplasia en relación a una de referencia (LMA) con sus intervalos de confianza del 95%.

Resultados

Generales

En los 10 años estudiados se diagnosticaron o atendieron 244 nuevos casos de leucemia aguda o linfoma maligno en el hospital: 62 con LMA, 34 con leucemia linfoblástica aguda (LLA), 20 con LMA evolucionada de AREB, 78 con linfoma maligno de alto grado (LMAG), 7 con linfoma maligno de grado intermedio (LMGI), 37 con linfoma maligno de bajo grado (LMBG) y 6 con linfoma maligno inespecífico (LMI). Había 136 varones y 108 mujeres. La edad media fue 59 (límites, 16 a 98). No se observaron diferencias entre los grupos relativas a la edad excepto para los pacientes con LLA, cuya media de edad fue significativamente menor (41 años; ANOVA, $p < 0,001$).

En el momento de cierre del estudio, 44 pacientes seguían vivos, 147 tenían una fecha de fallecimiento conocida y 53 habían sido formalmente perdidos del seguimiento. La mayoría de ellos habían sido dados de alta para morir en su casa o trasladados a un centro de cuidados paliativos. Puesto que la fecha precisa de su muerte no se conoce, sus datos se censuraron en la fecha de su alta. La mediana de

TABLA 1. Lista de microorganismos aislados en hemocultivos de 190 pacientes con leucemia o linfoma a lo largo de 10 años

Microorganismos	Leucemias	Linfomas
Cocos grampositivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	8
Estafilococos coagulasa-negativos	44	4
<i>S. haemolyticus</i>	3	2
<i>S. capitis</i>	1	—
<i>S. hominis</i>	3	1
<i>S. xylosus</i>	1	1
<i>S. lugdunensis</i>	—	1
<i>Streptococcus mitis</i>	5	—
<i>S. sanguis</i>	1	—
<i>S. equismilis</i>	1	—
<i>S. agalactiae</i>	—	1
Estreptococos del grupo G	—	1
<i>S. pneumoniae</i>	1	2
<i>Gemella morbillorum</i>	1	—
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	3
<i>E. faecium</i>	1	—
Bacilos gramnegativos		
<i>Escherichia coli</i>	30	7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	—
<i>Klebsiella oxytoca</i>	—	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	2
<i>Serratia marcescens</i>	2	—
<i>S. liquefaciens</i>	1	—
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	—
<i>Morganella morganii</i>	1	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1	—
<i>Salmonella</i> D1	1	1
<i>Salmonella</i> C1	—	1
Bacilo no fermentador	1	—
Bacilo gramnegativo	1	—
<i>Capnocytophaga</i> spp.	1	1
Bacilos grampositivos		
<i>Corynebacterium jeikeum</i>	1	—
<i>C. xerosis</i>	1	—
Anaerobios		
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	—	1
Hongos		
<i>Candida</i> sp.	1	—
<i>C. albicans</i>	1	1
<i>C. tropicalis</i>	2	—
<i>C. parapsilosis</i>	1	—
<i>Rhodotorula rubra</i>	1	1

seguimiento fue de 240 días para los pacientes con LMA, 119 para aquellos con AREB-LMA, 464 para los de LLA, 835 para los LMBG, 606 para los de MG1, 1.114 para LMAG y 1.234 para los LMI. Las medianas de supervivencia fueron, en el mismo orden, 58, 105, 467, 730, 1.065, 2.557 y 2.237 días.

Hemocultivos

Se obtuvieron 684 hemocultivos de 190 pacientes, de los cuales 478 resultaron negativos y en 51 se aislaron únicamente estafilococos coagulasa-negativos en un frasco, que se interpretaron como contaminación. Se produjo el aislamiento de bacterias grampositivas significativas en 74 hemocultivos, de bacterias gramnegativas en 47, se aisló más de una especie en 27 casos y en otros siete se aisló únicamente un hongo. La tabla 1 recoge la lista de microorganismos aislados. No se aislaron *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), *Streptococcus viridans* resistente a penicilina ni *Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV).

Distribución por años

La figura 1 muestra la distribución de bacteriemias por año de estudio, según la clasificación general de los microorganismos. No se observaron tendencias aparentes, incluso cuando se agruparon en períodos tri o cuatrienales (datos no mostrados).

Hemocultivos según tipo de neoplasia

La mayoría de bacteriemias ocurrieron en pacientes con LMA: 85 (55%). Los restantes correspondieron a 12 episodios en pacientes con AREB-LMA, 24 con LLA, 13 con LMAG y 21 con otros linfomas malignos. La tabla 2 resume los datos correspondientes a los aspectos proporcionales relativos a la distribución global y a las bacteriemias. La mediana de tiempo hasta la primera bacteriemia fue de 48 días para la LMA, 75 para la AREB-LMA, 82 para la LLA, 2965 para el LMAG, 983 para el LMGI, y no pudo ser determinado para los otros tipos de linfomas. Esta diferencia es muy significativa según la prueba del rango logarítmico ($p < 0,0001$) y se muestra en la figura 2. La diferencia en el tiempo transcurrido hasta la primera bacteriemia fue también significativa entre la LMA y el resto de tipos de neoplasia considerados en este estudio, y entre la LLA y la AREB-LMA (que no mostraron diferencias entre ambas) y los linfomas.

TABLA 2. Hemocultivos, hemocultivos positivos y su relación con el seguimiento en pacientes con leucemia aguda y linfoma maligno

Leucemia	Número de pacientes	Hemocultivos						Seguimiento medio (días)
		Número	Positivos	Positivos/hemocultivo (%)	Positivos/pacientes	× 1.000 paciente/días	Positivos × 1.000 paciente/días	
LMA	62	252	85	34	1,37	16,9	5,71	240
AREB-LMA	20	59	12	20	0,6	24,8	5,03	119
LLA	34	137	24	17	0,7	8,7	1,56	464
LMAG	78	176	14	8	0,18	2,7	0,22	835
LMGI	7	13	3	23	0,43	3,1	0,71	606
LMBG	37	82	14	17	0,4	2	0,34	1.116
LMI	6	19	4	21	0,67	2,6	0,54	1.234

LMA: leucemia mieloblástica aguda; AREB-LMA: leucemia mieloblástica aguda en pacientes con historia de anemia refractaria con exceso de blastos; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMAG: linfoma maligno de alto grado; LMGI: linfoma maligno de grado intermedio; LMBG: linfoma maligno de bajo grado; LMI: indeterminado.

Se dispuso de un recuento de neutrófilos válido en 598 (87%) casos, de los que 308 (51%) demostraron neutropenia: en 106 (75%), bacteriemias; 23 (47%), contaminaciones, y 179 (44%), hemocultivos negativos ($\chi^2 = 41,86$; $p < 0,001$). De los 106 casos de leucemia aguda con bacteriemia, 63 (76%) en los que se dispuso del dato ocurrieron durante un período de neutropenia, en comparación con 6 de 23 (26%) observado en los pacientes con linfoma maligno ($p < 0,001$, test exacto de Fisher).

Discusión

En este estudio retrospectivo sobre una década de experiencia con pacientes oncohematológicos en un hospital general se ha encontrado un espectro de microorganismos causales bastante similar al que se ha comunicado habitualmente en diversos centros oncológicos^{5,12}, aunque el rango de distribuciones varía ampliamente desde una razón de aislamientos de grampositivos a gramnegativos de 1,1 hasta más de 2 en los estudios más recientes de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y otros^{4,13-17}. No se produjeron cambios apreciables en la incidencia o distribución a lo largo del período estudiado. Finalmente, la incidencia de bacteriemia varió ampliamente según las categorías histológicas de neoplasia.

Como se ha resumido anteriormente, nos planteamos dos objetivos principales cuando iniciamos nuestro estudio. Por una parte, se quería analizar la distribución proporcional de géneros causantes de bacteriemia en nuestros pacientes oncohematológicos, para compararla con las comunicadas a partir de grandes series y ensayos clínicos en los que se fundamentan las recomendaciones más populares sobre el manejo de los pacientes con fiebre neutropénica (las Directrices de la Infectious Diseases Society of America [IDSA] *para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con fiebre inexplicada*)⁶. Por otra parte, deseábamos comprobar hasta qué punto ciertos grupos supuestamente homogéneos de pacientes se comportan, de hecho, homogéneamente en relación a su predisposición para sufrir infecciones.

A este respecto, de nuestro estudio se desprenden 3 conclusiones principales. En primer lugar, la gran similitud del espectro de aislamientos bacterianos en nuestra experiencia, al compararlo con el de la mayoría de publicaciones sobre el tema. En segundo lugar, tampoco se han observado en nuestra serie tendencias temporales o cambios significativos en la distribución de los aislamientos bacterianos. Aunque hemos encontrado un artículo comunicando estos cambios ocurridos en un solo hospital durante un período de estudio más corto¹⁸, tal hallazgo constituye una excepción más que una regla e incluso un conjunto de estudios tan potente como los realizados por la EORTC ha mostrado datos muy estables a lo largo de períodos más prolongados^{4,15,16}. Por último, la ausencia de aislamientos de SARM, de ERV y de *S. viridans* resistentes a penicilina. La frecuencia con la que estos últimos se han observado: del 4 al 25%^{4,15,19,20}, es particularmente ilustrativa de las amplias variaciones mencionadas y que son de obligada consideración cuando se intentan extrapolar datos de diferentes fuentes. En

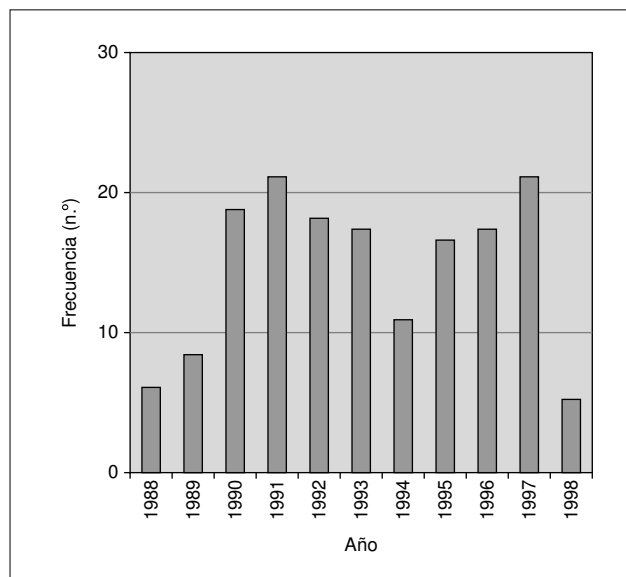


Figura 1. Número de hemocultivos positivos, por año. El año 1988 incluye sólo de enero a mayo.

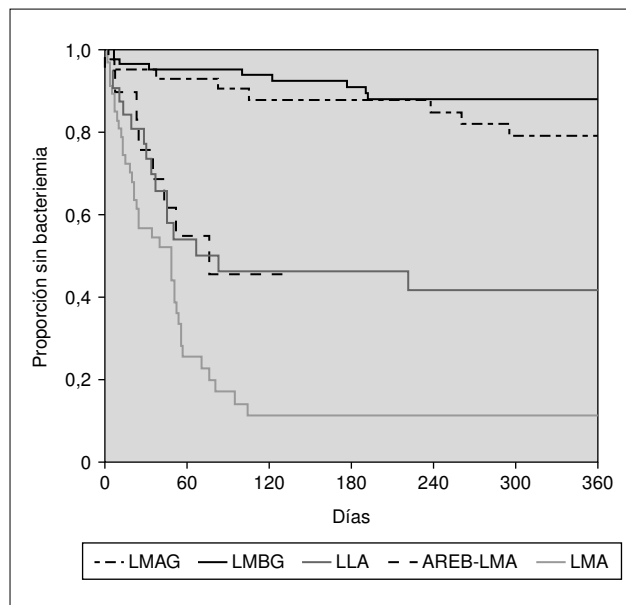


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el primer hemocultivo positivo, por categorías de neoplasia (los linfomas de grado intermedio y los indeterminados se han incorporado a los de alto y bajo grado debido a sus bajos números y superposición de curvas) para el primer año de seguimiento.

LMA: leucemia mieloblástica aguda; AREB-LMA: leucemia mieloblástica aguda en pacientes con historia de anemia refractaria con exceso de blastos; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMBG: linfoma maligno de alto grado; LMA: linfoma maligno de bajo grado.

conjunto, estos hallazgos ilustran nuestra idea sobre la dificultad para predecir los cambios en esta área. Más aún, justifican plenamente la recomendación del comité de expertos de la IDSA de "[...] aplicar (las recomendaciones) prudentemente respecto a variaciones individuales y tipos de infección, y lugares donde los pacientes reciben

tratamiento, patrones de sensibilidad [...]”⁶. En nuestro caso en particular, los resultados implican importantes repercusiones prácticas, específicamente referidas a la disyuntiva sobre el empleo empírico de vancomicina. De tal manera, en nuestro hospital y siguiendo con las mismas recomendaciones “[...] donde estas infecciones (por *S. viridans* resistente a penicilina) son raras, vancomicina no debe usarse sistemáticamente salvo que los resultados de los cultivos indiquen la necesidad de este antibiótico”⁶, con la consiguiente reducción de costes, disminución de la yatrogenia y prevención de la aparición de microorganismos resistentes.

Finalmente, hemos encontrado un riesgo diferente para la aparición de bacteriemias, no sólo entre los pacientes con linfoma maligno y con leucemia aguda, sino también entre aquellos con leucemia linfoblástica y no linfoblástica. Ello ni ha de sorprender (no es necesario señalar que son enfermedades diferentes con diferentes tratamientos) ni es un hallazgo completamente nuevo. En su histórico estudio publicado en 1966, Bodey et al²¹ demostraron que los pacientes con LMA pasaban más días con infecciones graves que aquellos con LLA, con independencia de que se encontrasen en remisión o recaída. Este hallazgo pasó desapercibido por la conclusión principal del estudio, relativa a la intensa asociación entre neutropenia y riesgo de infección. La definición de “infección grave” utilizada por dichos autores, sin embargo, es extremadamente amplia, e incluye infecciones localizadas, sistémicas y causadas por virus, bacterias y hongos. En este sentido, nuestro estudio supone una confirmación parcial de la diferente susceptibilidad a sufrir infecciones observada entre los pacientes con LMA y LLA. Además, aporta una precisión al carácter disperso del dato presentado por Bodey et al²¹, restringiéndolo a la diferencia de incidencia de bacteriemias y dejando abierta la puerta a nuevos estudios sobre otros aspectos parciales del mismo tema. Finalmente, enlaza con la tendencia de los últimos años a segregar del conjunto de pacientes con infecciones relacionadas con el tratamiento antineoplásico subgrupos definidos en función de diferentes variables o agrupaciones de ellas. Esta tendencia ha sido particularmente notable en la amplia categoría de la fiebre neutropénica. No fue hasta mediados de la década de 1990 cuando, a partir de los estudios de Talcott et al^{22,23}, comenzaron a reconocerse diferencias internas dentro de la misma. Su clasificación en grupos de riesgo, basada fundamentalmente en criterios fisiopatológicos, abrió el camino a nuevas ideas que permitieron incorporar datos recogidos en diversos ensayos clínicos. Éstos aportaron nuevas evidencias de que los pacientes con neutropenia y fiebre no eran un grupo homogéneo, al menos en lo relativo al pronóstico, y que existían otros factores relacionados con la evolución de la propia neutropenia o con el diagnóstico primario que pudieran influir en su desenlace^{15,24,25}. Sin embargo, el asunto está lejos de haber sido definitivamente aclarado. Se tiene cada vez con mayor frecuencia a clasificar los linfomas malignos junto con los tumores sólidos^{26,27}, incluso a efectos tan eminentemente prácticos como es decidir la estrategia de tratamiento²⁸, aunque en algunos artículos recientes siguen siendo agrupados, junto con las leucemias, como “neoplasias hematológicas”¹². En sentido contrario, incluso en el ajustado índice de riesgo de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer

(MASCC) los tumores sólidos parecían implicar el mismo riesgo de evolución complicada que las leucemias agudas que no tuviesen antecedente de infección fúngica²⁷.

Todo lo anterior se refiere al pronóstico o desenlace de los pacientes con fiebre neutropénica que es, a su vez, el aspecto más relevante y el más estudiado de la heterogeneidad (al fin y al cabo, la evolución de los pacientes es el objetivo final). El diferente riesgo de bacteriemia que hemos observado entre los distintos tipos de linfomas malignos y leucemias agudas es un conciso eslabón intermedio en la cadena de eventos que van desde el diagnóstico de una enfermedad maligna hasta su desenlace en un paciente concreto. Como se demostró en la elaboración del mencionado índice de riesgo de la MASCC²⁷, se pierde una gran cantidad de información clínicopidemiológica cuando se trata de integrar en un instrumento que haya de ser simple y práctico. Es improbable que nuestra confirmación del hallazgo de 1966 de Bodey et al²¹ se vaya a trasladar de forma inmediata a la práctica clínica, pero debiera ayudar profundizar en el conocimiento de un proceso tan complejo como es la infección en el paciente con cáncer.

Agradecimientos

Eva Lizarralde recibió una beca de la Unidad de Investigación del Hospital de Basurto.

Bibliografía

1. Anderlini P, Luna M, Kantarjian HM, O'Brien S, Pierce S, Keating MJ, et al. Causes of initial remission induction failure in patients with acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes. *Leukaemia* 1996;10:600-8.
2. Funai N, Shimamoto Y, Tokunaga O, Sugihara W, Yamaguchi M. Ten-year survey of incidence of infection as a cause of death in hematologic malignancies: Study of 90 studied causes. *Acta Haematol* 1995;93:25-30.
3. Salonen J, Nikoskelainen J. Lethal infections in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol* 1993;51:102-8.
4. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Co-operative and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951-8.
5. Johansson PJ, Sternby E, Ursing B. Septicemia in granulocytopenic patients: A shift in bacterial etiology. *Scand J Infect Dis* 1992;24:357-60.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
7. Viscoli C, Bruzzi P, Castagnola E, Boni L, Calandra T, Gaya H, et al. Factors associated with bacteraemia in febrile, granulocytopenic cancer patients. The International Antimicrobial Therapy Co-operative Group (IATCG) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer* 1994;30A:430-7.
8. De Pauw BE, Meunier F. Infections in patients with acute leukaemia and lymphoma. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000; p. 3090-102.
9. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Faldrin G, Galton DAG, Gralnick M, et al. Proposals for the classification of acute leukaemias: French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
10. The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-35.
11. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.

12. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996;77:791-8.
13. Spanik S, Kukuckova E, Pichna P, Grausova S, Krupova I, Rusnakova V, et al. Analysis of 553 episodes of monomicrobial bacteraemia in cancer patients: Any association between risk factors and outcome to particular pathogen? *Support Care Cancer* 1997;5:330-3.
14. Rintala S. Incidence and clinical significance of positive blood cultures in febrile episodes of patients with hematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 1994;26:77-84.
15. Cometta A, Zinner S, De Bock R, Calandra T, Gaya H, Klastersky J, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin *versus* ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:445-52.
16. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, De Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem *versus* combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-15.
17. Escande MC, Herbrecht R. Prospective study of bacteremia in cancer patients. Results of a French multi-centre study. *Support Care Cancer* 1998;6: 273-80.
18. González Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Grañena A, Gudiol F. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:291-6.
19. Spanik S, Sufliarsky J, Mardiak J, Sorkovska D, Trupl J, Kunova A, et al. Predictors of mortality in bacteremic cancer patients: Retrospective analysis of 64 deaths occurring among 262 bacteremic episodes. *Support Care Cancer* 1998;6:291-4.
20. Spanik S, Trupl J, Kunova A, Botek R, Sorkovska D, Grey E, et al. Viridans streptococcal bacteraemia due to penicillin-resistant and penicillin-sensitive streptococci: Analysis of risk factors and outcome in 60 patients from a single cancer centre before and after penicillin is used for prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 1997;29:245-9.
21. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukaemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
22. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8.
23. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-centre validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
24. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
25. Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khardori NM, Joshi JH, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:283-91.
26. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M, and the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies. *Br J Hematol* 1997;99: 580-8.
27. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E, Boyer M, Elting L, Feld L, et al for the Study Section on Infections of MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer). The MASCC risk-index: A multinational scoring system to predict low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
28. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H, for the International Antimicrobial Therapy Co-operative Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341: 312-8.