

FACTORES PRONÓSTICOS Y MORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA E INFECCION

ANDRES L. BRODSKY, MARCELO J. MELERO, CLELIA MINISSALE, JULIO C. SANCHEZ AVALOS

Departamento de Medicina, Divisiones de Hematología e Internación, Hospital de Clínicas José de San Martín,
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen Con el objeto de conocer la tasa de mortalidad y los hallazgos clínicos con valor pronóstico en el curso de las infecciones febres en nuestros enfermos con leucemia aguda estudiamos prospectivamente, durante un lapso de 34 meses, 177 episodios en los que hubo sospecha clínica de infección acaecidos en un grupo de 49 pacientes. Se evaluó mediante análisis univariable y posteriormente por regresión múltiple logística, la asociación de 27 datos clínicos y microbiológicos con la sobrevida en los episodios febres. La mortalidad global fue elevada (44,9%) y también la del episodio febril infeccioso (12,7%). La edad del paciente mayor a 30 años ($p = 0,025$), la duración de la fiebre durante más de 5 días ($p = 0,025$), la neumonía ($p < 0,001$) y la documentación microbiológica de una infección micótica ($p = 0,005$) se asociaron con una mayor mortalidad del episodio febril. No obstante, la edad mayor a 30 años (odds ratio ajustado O.R.A. = 1,118; intervalo de confianza del 95%, I.C._{95%} = 1,015 - 1,232; $p = 0,025$) y la infección pulmonar (O.R.A. = 1,454; I.C._{95%} = 1,288 - 1,642; $p < 0,001$) fueron los únicos predictores independientes de mortalidad en el análisis multivariable. Si bien la fiebre de origen desconocido ($p = 0,024$) se asoció a un mejor pronóstico, sólo la infección viral (O.R.A. = 0,642; I.C._{95%} = 0,421 - 0,979; $p = 0,041$) y la producida por más de un tipo de microorganismo (O.R.A. = 0,795; I.C._{95%} = 0,651 - 0,972; $p = 0,027$) tuvieron, de acuerdo a la prueba de regresión múltiple logística, un valor protector.

Palabras clave: leucemia aguda, infección, mortalidad, neutropenia, pronóstico

Las leucemias agudas son las neoplasias malignas más frecuentes entre los niños y adultos jóvenes.¹ Libradas a su evolución natural producen el deceso de los enfermos, usualmente por infección o hemorragia, con una sobrevida media inferior a los 2 meses.² Sin embargo, el pronóstico de estas enfermedades ha mejorado gracias al tratamiento quimioterápico y de sostén.^{3,4}

Esta mayor sobrevida y la creciente intensidad de los esquemas de poliquimioterapia (P.Q.T.) utilizados con el consiguiente daño del sistema inmune del paciente^{2,5} favorecen la aparición de

infecciones, que son la principal causa de muerte en estos enfermos.⁶ Durante la última década las infecciones fueron responsables –en otros ambientes– del 75% de los decesos de los pacientes con leucemia aguda (L.A.) que murieron durante la quimioterapia.⁶

Con el objeto de conocer la tasa de mortalidad de los episodios de infección en los pacientes leucémicos asistidos en nuestro hospital y cuáles eran los hallazgos clínicos con trascendencia pronóstica, realizamos el presente estudio prospectivo.

Recibido: 30-X-1996

Aceptado: 11-VII-1997

Dirección postal: Dr. Marcelo J. Melero, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina.

Pacientes y métodos

Se incorporaron al estudio todos los pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de L.A. y sospecha clíni-

ca de estar infectados, asistidos en el Departamento de Medicina del Hospital de Clínicas "José de San Martín", durante un período de 34 meses comprendido entre el 1º de Abril de 1989 y el 30 de Enero de 1992. Estos pacientes fueron atendidos en salas de internación general del Departamento de Medicina, en habitaciones individuales con baños privados que no tenían sistemas de protección antiinfecciosa, o en forma ambulatoria en los consultorios externos de Hematología. Las características generales de su asistencia, las medidas básicas para evitar infecciones, los criterios diagnósticos de L.A., los esquemas de P.Q.T., las definiciones de las distintas situaciones clínicas, los procedimientos llevados a la práctica ante cada episodio con sospecha de infección y la antibioticoterapia empírica inicial utilizada fueron publicados previamente.⁷ No se utilizaron factores estimulantes de colonias al finalizar cada ciclo de P.Q.T. ni durante los episodios de neutropenia y fiebre.

Estudio estadístico

Con el objeto de establecer qué hallazgos tenían valor pronóstico en el curso de un episodio de infección se analizaron 27 variables codificadas dicotómicamente y recabadas en forma prospectiva. (Tabla 1).

En una primera etapa se evaluó, en forma individual, cada variable en relación al hecho de morir en el curso de un episodio infeccioso –análisis univariable– mediante el test de chi cuadrado; se usó el test exacto de Fisher a dos colas en caso que hubiera, por lo menos, un valor esperado menor a 5 en la tabla de contingencia de 2 x 2.

Posteriormente, para establecer qué variables eran predictoras independientes de mortalidad se utilizó el análisis de regresión múltiple logístico escalonado. Se realizaron varios modelos seleccionándose aquel que predijera el desenlace con un mayor nivel de significación. En base a los estimadores de los coeficientes β de la regresión múltiple y a sus errores estándar se calcularon los β "odds ratios" ajustados y sus intervalos de confianza del 95%.

Se tomó, como nivel de significación estadística, una $p < 0,05$.

Resultados

Población: Durante el período del presente estudio se produjeron 177 episodios de probable etiología infecciosa en 49 pacientes con L.A.; se registró fiebre en 153; 24 fueron afebriles. Nueve episodios febriles fueron de causa no infecciosa, conclusión a la que se arribó por el cuadro clínico, la falta de hallazgos microbiológicos, los datos de necropsia y/o la respuesta terapéutica a los antineoplásicos y/o al test de naproxeno. En

TABLA 1.– *Datos clínicos analizados en 49 pacientes adultos con leucemia aguda (L.A.) e infección*

Edad en años (< 30 vs. ≥ 30)
Nº de episodios febriles sufridos por el paciente (< 3 vs. ≥ 3)
Días de duración del episodio febril (< 5 vs. ≥ 5)
Foco en vías aéreas superiores
Foco orofacial
Foco gastrointestinal
Neumonía
Foco urinario
Piodermitis
Flebitis
Otro foco cutáneo
Infección por bacterias Gram positivas
Infección por bacilos Gram negativos
Infección por hongos
Infección por virus
Infección por más de un tipo de microorganismos
Hemocultivos positivos
Hemocultivos positivos más otro cultivo positivo
Otro cultivo positivo
Episodio febril intrahospitalario
Neutropenia profunda al inicio del episodio febril
L.A. refractaria
Intervalo poliquimioterapia-fiebre, en días (< 14 vs. ≥ 14)
Fiebre de origen desconocido
Infección documentada clínicamente
Bacteriemia sin foco
Infección clínica y microbiológicamente documentada

siete episodios la fiebre fue inducida por la leucosis, en un caso fue debida a hematoma cerebral parenquimatoso y en el restante fue por extravasación de quimioterapia. Las características generales de la población se resumen en la Tabla 2.

Mortalidad: En 2 de los 177 episodios de probable causa infecciosa, el desenlace no pudo ser evaluado. En un caso el paciente se rehusó a continuar el tratamiento antimicrobiano y anti-leucémico; en el restante el enfermo debió ser derivado a otro centro asistencial durante el tratamiento. Por lo tanto, 2 episodios febriles fueron excluidos en los cálculos de mortalidad, que se realizaron sobre un total de 175 episodios.

TABLA 2.- *Características generales de los pacientes adultos con leucemia aguda (L.A.) al primer episodio de infección*

	L.A. linfoblástica	L.A. no linfoblástica	L.A. no clasificada	Total
Nº de pacientes	14	34	1	49
Sexo: Masculino	5	14	1	20
Femenino	9	20	0	29
Edad en años				
Mediana (intervalo)	30,5 (17-75)	36,5 (16-74)	74	35 (16-75)
Decesos durante el presente estudio	5	17	0	22
Necropsias	2	6	0	8

Durante el presente estudio fallecieron 22 pacientes, representando una mortalidad global del 44,9%. Tres decesos fueron provocados por causas no infecciosas (hemorragia cerebral en dos casos y leucemia pulmonar en el restante); otro enfermo falleció en el curso de una infección afebril.

En consecuencia se registraron 18 decesos en el curso de 142 episodios febres de causa infecciosa con una mortalidad del 12,7% por episodio y del 37,7% de los pacientes.

Características de los episodios febres y/o infecciosos: Durante los tres años de investigación fueron atendidos 45 pacientes con enfermedad recién diagnosticada; de éstos, 38 presentaron fiebre en algún momento de su evolución y fueron incorporados al presente estudio. En uno la fiebre fue de causa no infecciosa y en 37 estuvo vinculada a infección (84%).

De los 38 enfermos con fiebre, 22 (58%) presentaron el primer episodio febril antes del tratamiento, 15 (39,5%) durante la inducción y uno solo (2,6%) durante la quimioterapia de consolidación; en consecuencia el 2,6% de los pacientes superaron la inducción sin fiebre. Una paciente tuvo una infección afebril y forma parte de este informe. De los 6 pacientes que no presentaron fiebre o infecciones afebriles, sólo uno recibió un ciclo de quimioterapia evaluable; los 5 restantes fallecieron o desertaron del estudio antes de iniciar el tratamiento antileucémico. En este subgrupo de 39 pacientes con leucemia "de novo" fallecieron 6 enfermos en el curso del primer epi-

sodio febril o infeccioso (15,4%) -cuatro en la inducción y dos antes de empezar el tratamiento.

Los cuadros clínicos diagnosticados y su relación con el tratamiento antineoplásico se resumen en la Tabla 3; su mortalidad específica se detalla en la Tabla 4. Los episodios febres de causa no infecciosa y las infecciones afebriles se excluyen de los análisis posteriores.

Mortalidad de los episodios febres y recuento de neutrófilos: La mortalidad de los episodios febres iniciados en pacientes con 100-499 neutrófilos circulantes/mm³ fue del 12,1% (4 decesos en 33 episodios) y se incrementaba a 16,7% (12 decesos en 72 episodios) si el recuento de granulocitos era menor a 100/mm³. La mortalidad de los episodios febres iniciados en pacientes con más de 1000 neutrófilos circulantes/mm³ fue del 7,4% (2 decesos en 27 episodios) y no se produjo ningún óbito entre aquellos pacientes que tenían 500-1000 polimorfonucleares/mm³ al comienzo del episodio febril. Si bien se registró una mayor tasa de mortalidad cuando el episodio febril se inició con un menor número de granulocitos circulantes, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0,482$).

Aislamientos microbiológicos y mortalidad: la relación entre la presencia de documentación microbiológica en el episodio febril, los microorganismos recuperados y el riesgo de morir se resumen en la Tabla 5.

Estudio de las variables pronósticas de mortalidad: El análisis univariante de 27 factores pronósticos potenciales reveló que sólo 5 de éstos

TABLA 3.- Relación entre los cuadros clínicos de infección y el tratamiento antineoplásico en 49 pacientes adultos con leucemia aguda

	Sin tratamiento	Quimioterapia intensiva	Remisión completa	Total
Evidencias clínicas de foco	14	43	3	60
Foco clínico con documentación microbiológica	7	41	0	48
Fiebre de origen desconocido	6	20	1	27
Infecciones afebriles	5	11	8	24
Bacteriemias sin foco	1	8	0	9
Fiebre no infecciosa	5	4	0	9
Total	38	127	12	177

TABLA 4.- Relación entre los cuadros clínicos y mortalidad (por episodio) en pacientes adultos con leucemia aguda

	Episodios evaluables	Muertes	P
Fiebre no infecciosa	9	3 (33,3%)	
Infecciones afebriles	24	1 (4,2%)	
Evidencias clínicas de foco	11		
Foco clínico con documentación microbiológica	13		0,077* (NS)
Infecciones febriles	142	18 (12,7%)	
Fiebre de origen desconocido	27	0	
Bacteriemias sin foco	9	0	
Evidencias clínicas de foco	59	9 (15,2%)	
Foco clínico con documentación microbiológica	47	9 (19,1%)	
Total	175	22 (12,6%)	

* Valor de p por test exacto de Fisher a 2 colas.

NS: No significativo

estaban asociados con el hecho de sobrevivir o no en el curso de un episodio febril. (Tabla 6).

Al analizar en forma conjunta los episodios de fiebre de origen desconocido (F.O.D.) y las bacteriemias sin foco –o sea los episodios sin foco clínico– la presencia de foco se asoció, con significación estadística, a una mayor mortalidad.

En el estudio de regresión múltiple logístico, sólo la presencia de compromiso pulmonar y una

edad > 30 años fueron predictoras independientes de mortalidad. (Tabla 7)

Además, en este análisis surgieron 2 variables de buen pronóstico, asociadas a la posibilidad de sobrevivir al episodio febril: 1) el aislamiento –en el transcurso del mismo– de más de 1 microorganismo de distinto tipo (por ejemplo: 1 coco Gram positivo y un bacilo Gram negativo o una bacteria y un hongo) y 2) que la fiebre fuera causada por una infección viral.

TABLA 5- Hallazgos microbiológicos y mortalidad en 49 pacientes adultos con leucemia aguda y episodios febriles infecciosos

	Episodios febriles	Mortalidad
Ausencia de hallazgos microbiológicos	86 (60,6%)	9 (10,5%)
Hallazgos microbiológicos positivos:	56 (39,4%)	9 (16,1%)
Gram (+)	23 (16,2%)	3 (13%)
<i>Streptococcus viridans</i>	10 (7%)	1 (10%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (5,6%)	1 (12,5%)
Otros Gram (+)	5 (3,5%)	1 (20%)*
Gram (-)	15 (10,6%)	2 (13,3%)
<i>Escherichia coli</i> **	8 (5,6%)	1 (12,5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> **	4 (2,8%)	1 (25%)
Otros Gram (-)	4 (2,8%)	0
Hongos	4	3 (75%)***
<i>Candida sp.</i>	2	2
<i>Aspergillus sp</i>	2	1
Virus	4	0
Parásitos		
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1	0
Más de 1 microorganismo de distinto tipo	9	0
Total	142	18 (12,7%)

* Bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* al inicio de un episodio febril prolongado** Incluye una bacteriemia mixta por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

*** Hubo una muerte adicional por una micosis sistémica no tipificada (hallazgo de necropsia).

TABLA 6.- Factores asociados al desenlace del episodio febril en pacientes adultos con leucemia aguda e infección (análisis univariable)

Variables	Valor pronóstico	P
Neumonía	Desfavorable	< 0,001 *
Infección micótica	Desfavorable	0,005 *
Edad > 30 años	Desfavorable	0,023 **
Fiebre de origen desconocido	Favorable	0,024 *
Episodio febril > 5 días	Desfavorable	0,025 **

* test exacto de Fisher a 2 colas

** test de chi cuadrado

Discusión

La mortalidad global, en esta población de pacientes adultos con L.A., fue elevada (44,9%). Bodey *et al* comunicaron una tasa de mortalidad por año del 71% en 1966 que había disminuido al 55% en 1972.⁸ Wang Qui-nan refiere una mortalidad de 0% en pacientes con remisión completa, que se eleva al 9,8% en aquellos con remisión parcial y al 65,4% en aquellos que no remiten.⁹ En el Departamento de Medicina de la Universidad de Stanford la mortalidad, para pacientes similares, fue del 32,4%.¹⁰

Los cuadros clínicos diagnosticados, cuando hubo un episodio con sospecha de infección en

TABLA 7.- Factores asociados al desenlace del episodio febril en pacientes adultos con leucemia aguda e infección (estudio de regresión múltiple logística)

Variables	Valor pronóstico	Estimadores de los coeficientes β	"Odds ratio" ajustado (IC _{95%})	P
Constante	-	(β_0) 0,013	1,013 (0,943- 1,088)	
Neumonía	Desfavorable	0,375	1,454 (1,288- 1,642)	< 0,001
Edad > 30 años	Desfavorable	0,112	1,118 (1,015- 1,232)	0,025
Infección por más de un microorganismo	Favorable	-0,229	0,795 (0,651-0,972)	0,027
Infección viral	Favorable	-0,443	0,642 (0,421-0,979)	0,041

(IC_{95%}): intervalo de confianza del 95%

un paciente leucémico, pueden resumirse en tres categorías: 1) fiebre no infecciosa 2) infecciones afebriles y 3) infecciones febiles.

Los episodios de fiebre no infecciosa tuvieron la mortalidad más alta (33,3%) y los episodios de infecciones afebriles, que en estos pacientes constituyen un cuadro clínico definido¹¹, la más baja (4,2%).

La tasa de mortalidad de los episodios febiles fue alta (12,7%), especialmente en aquellos que se iniciaron durante la neutropenia profunda (16,7%) aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Para las mismas situaciones Pizzo refiere, en pacientes pediátricos, una mortalidad del 1-3% que se corresponde, aproximadamente, con una tasa de óbitos del 8,5% en nuestra población de hasta 30 años con neutropenia.¹² La mortalidad en el curso del primer episodio febril fue ligeramente superior al promedio (15,4%). En el 13,2% de los episodios febiles en que se documentó una etiología bacteriana se produjo el deceso del paciente; si el hallazgo microbiológico correspondía a un hongo la mortalidad fue del 75%. No se registraron decesos en el curso de episodios febiles producidos por virus o parásitos, en los episodios de F.O.D., en las bacteriemias sin foco ni en las infecciones por más de un microorganismo.

La diferencia porcentual de mortalidad entre las infecciones afebriles, las infecciones febiles y la fiebre de causa no infecciosa no alcanzó significación estadística. Ella fue aparentemente alta pero hubo también gran diferencia en el número de episodios evaluables por grupo.

Si bien la neutropenia –especialmente la profunda– predispone a la aparición de infecciones graves y de bacteriemias,¹³ no hubo asociación entre el recuento de neutrófilos al inicio del episodio febril y la probabilidad de fallecer en el curso del mismo; tampoco hubo diferencia significativa en mortalidad en los episodios febiles infecciosos con documentación microbiológica comparados con los que no la tuvieron ni se observó una mayor mortalidad asociada al aislamiento de bacterias Gram negativas respecto a las Gram positivas. Esto explicaría el fracaso, en una investigación previa, de la quimioprofilaxis con fluoroquinolonas –que previenen ulteriores infecciones por bacilos Gram negativos en los pacientes neutropénicos afebriles– para reducir la mortalidad infecciosa.⁷ Probablemente, todo lo anterior refleje el éxito de la antibioticoterapia empírica inicial para prevenir la mayoría de las muertes por infección.

Algunos estudios en pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, que incluyen leucémicos y trasplantados de médula ósea, individualizaron datos predictores de complicaciones graves;¹⁴⁻²³ sin embargo, son escasas las investigaciones prospectivas sobre factores pronósticos de muerte en el curso un episodio febril en enfermos con L.A.

En nuestra serie, la neumonía fue el hecho clínico más significativo asociado al riesgo de morir en el curso de un episodio infeccioso. La influencia desfavorable que la infección pulmonar tuvo en la sobrevida de estos pacientes se explicaría por: 1) el rápido desarrollo de insuficiencia respiratoria en algunos casos, 2) el compromiso

pulmonar en el contexto del daño multiparenquimatoso de una sepsis en otros o 3) la presencia de una micosis invasiva con escasa respuesta a los antifúngicos.

La edad, por otro lado, fue en nuestra experiencia el otro dato significativamente asociado con el desenlace del episodio febril. Tuvo, también, un valor pronóstico en la respuesta a la P.Q.T. ya que casi todos nuestros enfermos mayores de 40 años con L.A. "de novo" murieron antes o durante el tratamiento de inducción –generalmente en el curso de un episodio febril. Los pacientes más jóvenes, en cambio, sobrevivieron mayoritariamente a la inducción. Estos hechos sugieren que los pacientes de más edad tendrían una menor tolerancia a las infecciones severas; fallecen antes en el curso de la enfermedad y su mortalidad infecciosa es superior.

La documentación de una infección micótica –habitualmente considerado como signo de mal pronóstico²⁴⁻²⁶ que aparece como predictor de muerte en el análisis univariable, desaparece como factor independiente en la regresión múltiple ya que en todos los casos se superpone a la existencia de neumonía. Si bien la existencia de foco inflamatorio, en el estudio univariable, se asoció con una mayor mortalidad del episodio febril, al excluir del análisis los episodios con neumonía esta asociación desaparece. Por lo anterior resulta esperable que la existencia de foco clínico no fuera predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariable, ya que sólo la neumonía –entre otros focos– era responsable de un peor pronóstico.

La mayor duración del episodio febril, asociado a neutropenias prolongadas, ha sido vinculada a infecciones micóticas, patógenos no habituales (micobacterias, virus, etc.) o a intercurrencias no infecciosas y era esperable que se asociara con una mayor incidencia de óbitos. Sin embargo, no fue un dato pronóstico de muerte en el análisis multivariable. El examen de los 12 episodios febriles con más de cinco días de duración y deceso del enfermo, mostró que en siete de éstos hubo neumonía y en otros cuatro la edad del paciente superaba los 30 años. En consecuencia en 11 de los 12 decesos estaba presente, por lo menos, uno de los predictores independientes de mortalidad, lo que explica su no incorporación en el modelo de regresión múltiple.

Esta población incluye 2 neumonías por citomegalovirus, que evolucionaron satisfactoriamente con ganciclovir intravenoso, en pacientes con L.A. no linfoblástica. A pesar de lo reducido de la muestra, la neumonía por citomegalovirus parece tener mejor pronóstico en estos enfermos que en los trasplantados de médula ósea. El hecho que las infecciones virales hubieran causado neumonías no fatales explica su inclusión como predictor de sobrevida en el modelo de regresión múltiple.

Parece paradójico que el hallazgo de más de un patógeno de distinto tipo en el curso de un episodio febril haya tenido un valor protector respecto al riesgo de morir. En el mismo sentido, otro estudio demostró que la presencia de mucositis fue un factor de buen pronóstico, asociado a un número menor de complicaciones en el episodio febril.¹⁸ Los autores sugirieron que la mucositis podría ser causa de bacteriemias fácilmente controlables con los antibióticos usualmente empleados en forma empírica.

En la presente serie, el 78% de las infecciones con aislamiento de más de un microorganismo (7/9) se originaron, presumiblemente, en el tracto digestivo. En cuatro casos hubo compromiso pulmonar, pero ningún paciente falleció. Esto explica, por un lado, la incorporación de las infecciones polimicrobianas como predictor de sobrevida en el episodio febril y sugeriría por el otro, que la mucositis digestiva es –en efecto– fuente de infecciones de más fácil control.

Una de las propuestas para disminuir la morbimortalidad infecciosa, en estos enfermos, es reducir la severidad y duración de la neutropenia. La utilización de citoquinas como los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos, para atenuar la neutropenia post P.Q.T., es una práctica de reciente incorporación orientada en ese sentido.^{27, 28} Su empleo en pacientes con L.A. no linfoblásticas ha originado controversias por ser responsables, *in vitro*, de la sobrevida y crecimiento de las células leucémicas.

La mayoría de las infecciones en el hospital resultan directa o indirectamente vinculadas a la rápida colonización del paciente con flora nosocomial²⁹ y se recomiendan diversas medidas de aislamiento para prevenirlas.³⁰ El uso de unidades de internación especiales para pacientes con

L.A., donde éstos son internados independiente-
mente del número de granulocitos circulantes en
sangre periférica y de la presencia o no de infec-
ción, ha sido un recurso efectivo –en otros am-
bientes³¹ para disminuir la mortalidad infeccio-
sa. Pensamos que su implementación en nuestro
hospital podría contribuir a mejorar la asistencia
de estos enfermos.

Agradecimiento: Los autores agradecen al Laborato-
rio Roche y a la Dra. María T. Santarelli su colaboración en
la realización del estudio de regresión múltiple logística.

Summary

Prognostic factors and mortality among adult patients with acute leukemia and infection

In order to define mortality rates and clinical findings with prognostic value in febrile infections among our adult patients with acute leukemia we prospectively studied –during a 34 months period– 177 episodes of clinical suspected infection which occurred in 49 patients. By means of univariate analysis and a subsequent multiple logistic regression study, the association between 27 clinical and microbiological data and febrile episode survival rates were evaluated.

Both the overall mortality rate and the specific one for febrile episodes were high (44.9% and 12.7% respectively).

An age over 30 years old ($p = 0.025$), fever lasting more than five days ($p = 0.025$), lung involvement ($p = 0.001$) and fungal isolation in a culture specimen ($p = 0.005$) were all associated with a higher episode mortality. However, only an age older than 30 years (adjusted odds ratio, A.O.R. = 1.118; 95% confidence interval, C.I._{95%} = 1.015 - 1.232; $p = 0.025$) and pneumonia (A.O.R. = 1.454; C.I._{95%} = 1.288 - 1.642; $p < 0.001$) remained as independent predictors of a greater mortality in the multivariate analysis.

Although fever of unknown origin was associated with a better prognosis ($p = 0.024$) two other variables –viral infections (A.O.R. = 0.642; C.I._{95%} = 0.421 - 0.979; $p = 0.041$) and the isolation of two or more etiologic agents (A.O.R. = 0.795; C.I._{95%} = 0.651 - 0.972; $p = 0.027$)– had a protective value with the multiple regression analysis.

Bibliografía

1. Gale RP, Hoffbrand AV. Acute leukaemias: biology and treatment. *Clinics in Haematology* 1986; 15: 567-71.
2. Santos GW. Marrow transplantation in acute non lymphocytic leukemia. *Blood* 1989; 74: 901-8.
3. Champlin R, Gale RP. Acute lymphoblastic leukemia: recent advances in biology and treatment. *Blood* 1989; 73, 2051-66.
4. Gale RP, Foon KA. Acute myeloid leukaemia: recent advances in therapy. *Clinics in Haematology* 1986; 15: 781-809.
5. Hoelzer D, Thiel H, Löfller H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-31.
6. Young LS. Management of infections in leukemia and lymphoma. In *Clinical Approach to Infections in the Compromised Host*. Rubin RH, Young LS (eds). New York: Plenum Medical Book Co. 1988; 467-501.
7. Brodsky AL, Minissale CJ, Melero MJ, Sánchez Avalos JC. Profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos. *Medicina (Buenos Aires)*, 1993; 53: 401-7.
8. Bodey GP, Rodriguez V, Chang H, et al. Fever and infections in leukemic patients. *Cancer* 1978; 41: 1610-22.
9. Wang Qi-nan, Qiu Zhong-da. Infection in acute leukemia: an analysis of 433 episodes. *Rev Infect Dis* 1989; 2: 1613-20.
10. O'Hanley P, Eaw J, Rugo H, et al. Infectious disease management of adult leukemic patients undergoing chemotherapy: 1982 to 1986 experience at Stanford University Hospital. *Am J Med* 1989; 605-13.
11. Brodsky A, Melero M, Minissale C, Sánchez Avalos JC. Infecciones afebriles en pacientes adultos con leucemia aguda. *Medicina (Buenos Aires)* 1995; 55: 193-6.
12. Pizzo PA, Robichaud RN, Wesley R, et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. *Medicine*. 1982; 61: 153-65.
13. Meunier F. Infection in patients with acute leukemia and lymphoma. In *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. L. Mandell et al (eds). New York: Churchill Livingstone Inc. 1995, 2675-86.
14. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. 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.
15. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1998-2004.
16. Gardembas-Pain M, Desabiens B, Sensebe L, et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991; 2: 485-7.
17. Griffin TC, Buchanan GR. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from hospital. *J Pediatr* 1992; 121: 28-33.
18. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10:316-22.
19. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al.

- Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer*. 1993; 71: 3640-6.
20. Bash RO, Katz JA, Cash RN, et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74: 189-96.
 21. Malik I, Khan WA, Aziz A, Karim M. Self-administered antibiotic therapy for chemotherapy induced low-risk febrile neutropenia in patients with non-hematologic neoplasm. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 522-7.
 22. Talcott JA, Whalen A, Clark J, et al. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994; 12: 107-14.
 23. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-31.
 24. De Gregorio M, Lee W, Ries C. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1982; 73: 543-5.
 25. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 668-72.
 26. Martino P, Girmenia C. Fungemia in patients with leukemia. *Am J Med Sci* 1993; 306: 225-32.
 27. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. AML Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1678-83.
 28. Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1995; 332: 671-7.
 29. Jarvis WR. The epidemiology of colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 47-52.
 30. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. *Am J Infect Control* 1996; 24: 32-52.
 31. Gutiérrez J, Vargas N, Bronfman L, et al. Tratamiento de la leucemia aguda. Utilidad de una unidad de inmunocomprometidos. *Rev Med Chile* 1990; 118: 280-8.

Lymphocytes circulate and recirculate, so that the cells present in the blood at any time are like the chorus of soldiers in a provincial production of the opera Faust - they make a brief public appearance and then disappear behind the scenes only to reenter by the same route.

Los linfocitos circulan y recirculan en la sangre, de tal manera que se parecen a un coro de soldados en una representación de provincia de la ópera *Fausto* - hacen una breve aparición ante el público para desaparecer entre bambalinas y reaparecer enseguida en escena.

P.B. Medawar and J.S. Medawar

The Life Sciences, 1985