

BACTERIEMIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS. REFLEXIONES SOBRE LA IMPORTANCIA DEL USO DE LOS HEMOCULTIVOS

BACTERAEMIA IN ONCOLOGY PATIENTS. REFLECTIONS
ON THE IMPORTANCE OF THE USE OF BLOOD CULTURES

Tomás García-Lozano^a

Fechas de recepción y aceptación: 30 de marzo de 2017, 15 de mayo de 2017

Ningún autor declara conflicto de intereses, ni ha existido financiación alguna. Todos los autores han participado en la elaboración de texto.

Resumen: La bacteriemia se define como la presencia de bacterias de conocida patogenicidad en el torrente sanguíneo y se diagnostica mediante hemocultivos. El concepto de bacteriemia es estrictamente microbiológico y el de sepsis es principalmente clínico. La bacteriemia es una de las complicaciones más graves en los pacientes oncológicos. El coste y tratamiento hospitalario es elevado. La práctica de la extracción de hemocultivos, el uso de biomarcadores de infección y las técnicas de biología molecular son de gran utilidad en este tipo de pacientes.

Palabras claves: bacteriemia, paciente oncológico, hemocultivo.

Abstract: Bacteremia is defined as the presence of bacteria of known pathogenicity in the bloodstream and is diagnosed by blood cultures. The concept of bacteremia is strictly microbiological and sepsis is mainly clinical. Bacteremia is one of the most

^a Laboratorio de Diagnóstico Clínico. Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO). Valencia, España.

Correspondencia: Fundación Instituto Valenciano de Oncología. Servicio de Análisis Clínicos y Microbiología. Calle Gregorio Gea, 31. 46009 Valencia. España.

E-mail: tglmicro@gmail.com



serious complications in cancer patients. The cost and hospital treatment is high. The practice of blood culture extraction, the use of biomarkers of infection and techniques of molecular biology are very useful in this type of patients.

Keywords: bacteremia, cancer patient, blood culture.

INTRODUCCIÓN

La bacteriemia y la sepsis son sucesos clínicos íntimamente relacionados. Clásicamente, la bacteriemia se define como la presencia de bacterias de conocida patogenicidad en el torrente sanguíneo y se diagnostica mediante hemocultivos. El concepto *bacteriemia* es estrictamente microbiológico, y el de *sepsis* es principalmente clínico.

La bacteriemia es una de las complicaciones más graves en los pacientes oncológicos debido a que aumenta la mortalidad, la morbilidad y los costes intrahospitalarios.

En la actualidad las bacteriemias de origen comunitario conllevan una tasa de mortalidad del 12 % aproximadamente¹, sin tener en cuenta las de origen nosocomial y las que se desencadenan en la UCI (Unidad de Cuidados Críticos).

A PROPÓSITO DE COSTES INTRAHOSPITALARIOS

La *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) ha publicado varias guías para la extrapolación de costes intrahospitalarios. Con respecto al coste de las bacteriemias nosocomiales en hospitales universitarios, se publicó un estudio en el cual se plantearon los costes hospitalarios por bacteriemias nosocomiales y el impacto en costes totales de los pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos, y que reveló un total de 9.430.713 euros del total anual hospitalario. El coste incremental de las hospitalizaciones por bacilos gramnegativos ajustado por patología fue de 14.735 euros por paciente, y el foco más importante fue el catéter (35 %)².

ASPECTOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS

En la gran mayoría de las ocasiones, la bacteriemia es intermitente (“de brecha”), por lo tanto, la rentabilidad de los hemocultivos aumenta si la extracción coincide con la presencia del microorganismo en sangre y con la “tiritona” previa al ascenso febril³.

Es importante saber que la positividad de un hemocultivo no siempre es clínicamente relevante⁴, pero sí en su mayoría, como fue demostrado por Weinstein *et al.* en 1997⁵.



Los factores clásicos asociados a la presencia de bacteriemia verdadera son la fiebre mayor de 38 °C; la existencia de enfermedades subyacentes complicadas; cuadros de abdomen agudo; antecedentes de drogadicción intravenosa; mucositis; endocarditis infecciosa, e infecciones endovasculares y bacteriemias asociadas a catéter. La enfermedad subyacente es susceptible de estudio de hemocultivos y se considera un factor determinante de bacteriemias verdaderas⁶. La fiebre es un factor indirecto, no predictor de bacteriemia⁷, y debido a que la bacteriemia es una causa importante de morbilidad y mortalidad⁸ la administración temprana y adecuada de antimicrobianos es un factor independiente de protección de mortalidad^{9,10}. La incidencia actual es de aproximadamente de 10 a 20 episodios cada 1.000 ingresos hospitalarios, con una mortalidad cruda de un 20 %¹¹. Los factores de mejoría son múltiples, pero el único factor en el que podemos influir en la evolución del curso de una verdadera bacteriemia es la administración temprana y adecuada de los antimicrobianos¹².

La importancia del conocimiento de la epidemiología en el paciente con cáncer es de crucial importancia. Sin embargo, algunos autores dudan de la utilidad de la obtención de hemocultivos en urgencias, de hecho, se han planteado diferentes objetivos de mejora, como incrementar el porcentaje de positividad, reducir el número de contaminaciones y limitar el número de extracciones a pacientes que no son ingresados^{11,13}.

El parámetro más empleado actualmente para predecir una bacteriemia verdadera es el microorganismo y el número de botellas de hemocultivos positivos^{14,15}. También tiene especial interés el tiempo de crecimiento en las primeras 48 horas de incubación^{16,17}.

La incidencia de bacteriemia en el paciente oncológico es de aproximadamente un 30 %, relacionada con la intensidad y con la duración de los cuadros de inmunosupresión¹⁸. Durante la quimioterapia aplicada a este tipo de pacientes, la fiebre es un signo muy frecuente que oscila entre el 10 y el 50 % en pacientes con tumores sólidos y en más de un 80 % en pacientes con tumores de origen hematológico¹⁹.

Si bien muchos de estos pacientes no muestran una infección clínica bien documentada microbiológicamente, se conoce que un 20-30 % está asociado a infecciones del tubo digestivo, tracto respiratorio, tracto urinario y tejidos blandos, y un 10-15 % desarrollan bacteriemia asociada a casos de neutropenia prolongada o profunda^{20,21,22}.

A lo largo de los años, la epidemiología bacteriana en pacientes oncológicos ha cambiado; la actualización en 2010 de la *Fever and Neutropenia Guideline* apunta a un claro predominio de las formas bacilares gramnegativas, mientras que la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) incluye como los microorganismos más frecuentemente implicados en este tipo de pacientes: *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *Enterococcus* spp., *Streptococcus* grupo viridans, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp.



y *Stenotrophomonas matophilia*²³, e indica a que la administración empírica de antimicrobianos es lo más adecuado²³.

Según la experiencia de algunos autores, la bacteriemia por anaerobios en pacientes oncológicos es considerable, principalmente por los métodos de diagnóstico y mejoras en los laboratorios clínicos. Los gérmenes de la familia *Bacteroidaceae* son los más frecuentemente implicados, seguidos de los géneros *Peptococcaceae* y *Clostridium*. Las manifestaciones clínicas de la bacteriemia por anaerobios son similares a las producidas por aerobios pero con diferencias notables en cuanto al foco infeccioso. La fiebre y los escalofríos son comunes, pero es raro la sudoración profusa y el *shock* séptico. Una de las peculiaridades más llamativas de las bacteriemias por anaerobios es la presentación de coagulación intravasacular diseminada (CID) y la ictericia con hiperbilirrubinemia en bacteriemias por la familia *Bacteroidaceae*^{24,25,26}. Quizá el rasgo más importante de las bacteriemias por anaerobios sea la puerta de entrada y la enfermedad subyacente. A todo ello, y para concluir con las bacteriemias por anaerobios, *Bacteroides fragilis* es el microorganismo anaerobio más frecuentemente implicado en pacientes con bacteriemia de origen gastrointestinal y de tejidos blandos²⁴.

El aislamiento de microorganismos de dudosa patogenidad es uno de los mayores retos para el laboratorio de microbiología, de hecho, en pacientes oncológicos y debido a las anomalías inmunológicas por los tratamientos, se han aislado microorganismos desencadenantes de fiebre y, por consiguiente, bacteriemias de “brecha” anómalas y quizá emergentes. Se han descrito casos del género *Clostridium*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Aeromonas* y *Proteobacterias*, entre algunos de los ejemplos.

La fiebre en pacientes neutropénicos es una complicación habitual en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Por dicho motivo y con el propósito de la presencia de bacteriemias “de brecha”, la Sociedad Americana Oncológica (ASCO) recomienda el uso de quinolonas y/o amoxicilina/clavulánico de forma oral en pacientes con un índice de MASCC >20 o de bajo riesgo^{27,28}.

Generalmente, al igual que en el resto de pacientes, los criterios clínicos de valoración de gravedad de sepsis son el índice de Pitt y el *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II* (APACHE-II). El primero tiene la capacidad de predecir la mortalidad causada por bacteriemias por gérmenes gramnegativos/grampositivos. El APACHE-II evalúa 12 variables fisiológicas en las primeras 24 horas de estancia en la UCI; la puntuación más alta se correlaciona con mayor riesgo de mortalidad. Otro índice muy conocido es el índice de comorbilidades de Charlson, como puntaje que evalúa la asociación entre las comorbilidades de pacientes hospitalizados y la mortalidad.

Con relación a la detección de bacteriemia, los hemocultivos no responden con la rapidez necesaria y/o esperada para la identificación de bacterias o patógenos que infectan al paciente²⁹, por ello, actualmente los marcadores bioquímicos de sepsis, las escalas



clínicas de predicción de respuesta a la sepsis y los métodos moleculares empiezan a tener especial protagonismo.

Es de indudable interés la predicción de una enfermedad y su pronóstico, de hecho, si hablamos de bacteriemia, se puede delimitar un grupo de pacientes en los que se debería iniciar un tratamiento antimicrobiano adecuado o simplemente conocer a los pacientes de bajo riesgo y reducir el consumo de antibióticos. En este entorno, estamos hablando de escalas de predicción clínica o modelos de predicción clínica, que fueron debatidos de nuevo por Mylotte *et al.* en 1995³⁰. En este estudio se obtuvieron resultados distintos con respecto a los valores predictivos positivos y negativos, desenmascarando lagunas de predicción en función del tipo de paciente, edad y patología de base. Existen otros autores^{31,32} que han intentado conocer qué factores o datos clínicos y de laboratorio predicen mejor la bacteriemia o sepsis.

Actualmente se han elaborado modelos y escalas de predicción clínica valorando marcadores bioquímicos, debatidos en la actualidad, que sin duda tienen objetivos claros, como es la eficacia diagnóstica de los métodos de diagnóstico o herramientas utilizadas, ya sean clínicas o de laboratorio. Los modelos predictivos podrían resultar útiles en este sentido y asociar moléculas bioquímicas que permiten aproximarse a una predicción plausible de sepsis o bacteriemia. Las moléculas más estudiadas han sido la PCR (proteína reactiva), la PCT (procalcitonina) y el lactato. No obstante, los últimos metaanálisis han atribuido, incluyendo más de 150 moléculas bioquímicas en estudio, una moderada aproximación a la predicción de bacteriemia^{33,34}. Distintos estudios han elaborado modelos de predicción de bacteriemias, obteniendo datos poco coincidentes y compartiendo principios muy similares como son los datos clínicos obtenidos en la exploración del paciente y/o evolución y datos de laboratorio, principalmente moléculas de cascada de inflamación, tras la presencia de una bacteria en torrente sanguíneo en bacteriemias mono o polimicrobianas. Existen publicaciones sobre la relación de la PCT y la interleukina-6 (IL-6) en infecciones en pacientes con cáncer como buenos predictores de bacteriemias o sepsis³⁵, sin embargo existen publicaciones discrepantes al respecto³⁶. A todo ello, hay que añadir que las enfermedades de base complejas, como es el cáncer, conllevan una mayor dificultad diagnóstica y un peor pronóstico^{37,5,38}.

PERSPECTIVAS DE FUTURO “INMEDIATO”

Las técnicas de biología molecular han irrumpido espectacularmente en la rutina de algunos laboratorios de microbiología y quizá han eclipsado las perspectivas de los modelos de predicción propuestos. Los nuevos horizontes de las técnicas de biología molecular, que es motivo de otro análisis, tienen importancia por la rapidez y la urgen-



cia de que se realicen en determinadas circunstancias o contextos clínicos y dependen *a priori* de los recursos disponibles en los servicios de microbiología, enfatizando la figura del facultativo en microbiología como interlocutor de los resultados obtenidos tras una bacteriemia.

Sin embargo, independientemente de los métodos utilizados, puedo considerar que la información obtenida de la práctica de hemocultivos aún sigue siendo importante y muy útil en el paciente oncológico, tanto desde el punto de vista clínico como epidemiológico y pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terradas R, Grau S, Knobel H, Alvarez-Lerma F, Riu M, Salvadó M. Community bacteremia ambulatory treated or identified after discharge from the emergency department. *Med Clin (Barc)*; 2007; 129: 652-654.
2. Riu M, Terradas R, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S, et al. Costes asociados a las bacteriemias nosocomiales en un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*; 2012; 30: 137-142.
3. Bryan CS. Clinical implications of positive blood cultures. *Clin Microbiol Rev.*; 1989; 2: 329-353.
4. MacGregor RR, Beaty HN. Evaluation of positive blood cultures: guidelines for early differentiation of contaminated from calid positive culutres. *Arch Intren Med.*; 1972; 130: 84-87.
5. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirret S, Reimer LG, Parmigiani G, et al. The clinical significance of positive blood clutures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteriaemia and fugemia in adults. *Clin Infect Dis.*; 1997; 24: 584-602.
6. Carmona Bayonas, et al. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. *Revisión crítica. Oncología*; 2006; 29: 206-218.
7. Ibero Esparza et al. Si Fiebre, ¿hemocultivos? *Rev Clin Esp.*; 2010; 210:559-566.
8. Bearman RP, Wenzel GML. Bacteremias: a leading cause of death. *Arch Med Res.*; 2005; 36: 646-659.
9. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of apropiate empiric antibiotic therapy for sepsiss. *Antimicrob Agents Chemtother.* 2010; 54: 4851-4863.
10. Retamar P, Portillo MM, López-Prieto MD, Rodríguez-López F, de Cuero M, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloods-



- treem infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother*; 2012; 56: 472-478.
11. Cisneros-Herreros JM, Sánchez-González M, Prados-Blanco MT, Llanos-Rodríguez C, Vigil-Martín E, Soto-Espinosa de los Monteros B, et al. Hemocultivos en el servicio de urgencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*; 2005; 23: 135-139.
 12. Matas L, Martí C, Morera MA, Sierra M, Vilamal A, Corcoy F. Bacteriemia en trece hospitales generales de la provincial de Barcelona. Estudio prospectivo de 1674 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*; 1995; 13: 345-55.
 13. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*; 2007; 25: 111-130.
 14. Tokars JL. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis.*; 2004; 39: 333-341.
 15. Weinstein MP, Reller MB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. Laboratory and epidemiology observations. *Rev Infect Dis.*; 1983; 5: 35-53.
 16. Catton JA, Dobbins BD, Kite P, Wood JM, Eastwood K, Sugden S, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity and endoluminal brushing. *Crit Care Med.*; 2005; 33: 787-791.
 17. Saito T, Senda K, Takakura S, Fujihara N, Kudo T, Linuma Y et al. Detection of bacteria and fungi in Bact/Alert Standard blood culture bottles. *J Infect Chemother*; 2003; 9: 227-232.
 18. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospital in the United States. *Clin Infect Dis.*; 2003; 36: 1103-1110.
 19. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risk of complications. *Clinical Infections Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 2004; 39 suppl 1: S32-7.
 20. Bodey GP, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of Internal Medicine*; 1996; 64: 328-340.
 21. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clinical Infections Di-*



- seases: an official publication of the Infectious Diseases Society Of America; 2004; 39 Suppl 1: S25-31.
22. Rosenberg PS, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*; 2006; 107: 4628-4635.
 23. Freifeld AG, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 2011; 52: e56-93.
 24. Chow AW, Guze LB. *Bacteroidaceae* bacteremia. Clinical experience with 112 patients. *Medicine*; 1974(53): 93.
 25. Gorbach SL, Barlett JG. Anaerobic infections. *N Engl J Med.*; 1974; 290: 1177.
 26. Yoshikawa TT, Chow AW, Guze LB. *Bacteroidaceae* bacteremia with disseminated intravascular coagulation. *Am J Med.*; 1974; 56: 725.
 27. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley D, et al. Antimicrobial prophylaxis and out patient Management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.*; 2013; 31: 794-810.
 28. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Cofre J, Cumsille MA, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol.*; 2004; 22: 3784-3789.
 29. Peters RPH et al. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *The Lancet Infectious Diseases*; 2004; 4: 751-7560.
 30. Mylotte JM, Pisano MA, Ram S, Nakasato S, Rotella D. Validation of a bacteremia prediction model. *Infect Control Hosp Epidemiol.*; 1995; 16: 203-209.
 31. Jaimes F, Arango C, Ruiz G, Cuervo J, Botero J, Vélez G, et al. Predicting bacteremia at the bedside. *Clin Infect Dis.*; 2004; 38: 357-362.
 32. Mòdol Deltell J.M, Sabrià M. Modelos de predicción de bacteriemia. *Med Clin.*; 2004; 123: 255-256.
 33. Aalto H, Takala A, Kautiainem H, Repo H. Laboratory markers of systemic inflammation as predictors of bloodstream infection in acutely ill patients admitted to hospital in medial emergency. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*; 2004; 23: 699-704.
 34. Scheneider HG, Lam QT. Procalcitonin for the clinical laboratory: A review. *Pathology*; 2007; 39: 383-390.
 35. Chaffari AM, Hachem R, Reitzel R, Jordan M, Jiang Y, Yousif A, et al. Role of Procalcitonin and Interleukin-6 in Predicting Cancer, and Its Progression Independent of Infection. *PLoS One*; 2015; 10: e0130999.



36. Aznar-Oroval E, Sánchez-yepes M, Lorente-Alegre P, Sanjuan-Gadea MC, Ortiz-Muñoz B, Pérez-Ballesteros P, et al. Valor diagnóstico de la procalcitonina, la interleucina 8, la interleucina 6 y la proteína C reactiva en la detección de bacteriemia y fungemia en el paciente con cáncer. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*; 2010; 28: 273-277.
37. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.*; 2001; 29: 109-116.
38. Herchline T, Gros S. Improving clinical outcome in bacteraemia. *J Eval Clin Pract.*; 1998; 4: 191-195.



