

**CARACTERIZACION DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA DE ALTO
RIESGO, ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
DESDE 1 DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DE 2008**

CARLOS DANIEL BERMÚDEZ SILVA

Código: 598245

**Trabajo de grado presentado para optar al título de ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA**

DIRIGIDO POR:

LEONARDO JOSE ENCISO OLIVERA

**DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
BOGOTA, 2009**

**CARACTERIZACION DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA DE ALTO
RIESGO, ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
DESDE 1 DE ENERO AL EL 31 DE DICIEMBRE DE 2008**

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

CARLOS DANIEL BERMÚDEZ SILVA

RESIDENTE DE HEMATOLOGIA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

DIRECTOR DEL PROYECTO:

LEONARDO JOSE ENCISO OLIVERA

PROFESOR ASOCIADO DPTO. HEMATOLOGIA UNAL

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y HEMATOLOGIA

DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA

FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

BOGOTA, 2009

DEDICATORIA

A Dios, por darme la fortaleza necesaria para asumir los retos impuestos en mi vida diaria y la voluntad necesaria para no desfallecer en los momentos difíciles.

A mis padres: Carlos Daniel y María Cristina, por su amor y apoyo incondicional durante toda mi vida, siendo pilares fundamentales en mi formación y convicciones como ser humano.

A mis hermanos: que este triunfo sea motivo de orgullo e incentivo para culminar todas nuestras metas.

A mi esposa: Marian, compañera incondicional ya que con su apoyo, amor y sacrificio equilibra la balanza de mi vida.

A mi hija: María Cristina, fuente de inspiración, luz de mis ojos.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece de manera especial:

Dr. Leonardo Enciso; Internista y Hematólogo, director del proyecto, por su dedicación y colaboración en la realización de este trabajo; motor importante en mis aspiraciones profesionales, pieza clave en mi formación académica.

Dr. Marco Grajales; Internista y Hematólogo, por su valiosa orientación en nuestra vida como residentes, su constante estímulo y consejos fueron factor determinante para cultivar el interés por la investigación y claro, mi carácter como hematólogo.

Al personal médico, paramédico, administrativo y directivo del Instituto Nacional de Cancerología, por su amable y oportuna colaboración y,

Finalmente a los pacientes quienes desde su anonimato son los pilares de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDOS

<i>DEDICATORIA</i>	3
<i>AGRADECIMIENTOS</i>	4
<i>LISTA DE TABLAS</i>	7
<i>LISTA DE FIGURAS</i>	8
<i>LISTA DE ANEXOS</i>	9
<i>1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i>	10
<i>2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE</i>	14
<i>3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i>	50
<i>4. OBJETIVO GENERAL</i>	51
<i>5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	51
<i>6. METODOLOGÍA</i>	53
<i>6.1 MATERIALES Y MÉTODOS</i>	53
<i>6.1.1 DISEÑO</i>	53
<i>6.1.2 POBLACIÓN Y MUESTRA</i>	53
<i>6.1.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	54
<i>6.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	54
<i>6.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA</i>	55
<i>6.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES</i>	56
<i>6.4 RECOLECCIÓN DE LOS DATOS</i>	66

6.5 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS	67
7. ASPECTOS ÉTICOS	69
8. RESULTADOS	70
8.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN	72
8.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS EVENTOS POR SUBGRUPOS	74
8.1.2 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA NEUTROPENIA	77
8.2 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	86
8.2.1 ANÁLISIS BIVARIADO Y MULTIVARIADO	86
9. DISCUSIÓN	89
10. CONCLUSIONES	92
11. REFERENCIAS	94

LISTA DE TABLAS

	Pág
Tabla 1: Características generales de la población	73
Tabla 2: Características generales de la población por subgrupos	75
Tabla 3: Características de la neutropenia febril	78
Tabla 4: Características de la neutropenia febril según la Duración <10 días vs 10 días y mas	83
Tabla 5: Características de la neutropenia febril según la Aparición de neutropenia temprana	85
Tabla 6: Análisis Bi-variado de las principales variables estudiadas	87
Tabla 7: OR para diferentes factores asociados a neutropenia febril en la población a estudio	88

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
GRAFICA 1: Esquema general del estudio	71

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO 1: Formato de recolección de datos	101

**CARACTERIZACION DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA DE ALTO
RIESGO, ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
DESDE 1 DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DE 2008**

1. Planteamiento del problema y justificación

Aunque los individuos con cáncer y especialmente los pacientes con cáncer de tipo hematológico se ven sometidos a múltiples complicaciones tanto por su enfermedad de base como por su tratamiento, unas de las más importantes y que pone en riesgo la vida del individuo es la neutropenia febril, siendo esta la complicación más común.

En 1960, Bodey et al¹ describieron la relación inversa entre la mortalidad asociada a neutropenia febril y el conteo absoluto de Neutrófilos. En la misma época, Curtin and Marshall² observaron una alta mortalidad en pacientes en los cuales se dejaba el inicio de antibióticos hasta el reporte de los cultivos. Estas observaciones son la base para el uso de terapia empírica en pacientes con neutropenia.

La neutropenia es un factor de riesgo mayor en el desarrollo de la infección, sin embargo, solo se logra documentar bacteremia en 15 al 20% de los casos; siendo la principal causa de muerte sin el tratamiento oportuno. El riesgo de infección está asociado a la profundidad y duración de la neutropenia, esto en asocio al tipo de fármacos utilizados para el control de la malignidad hematológica.

Otros factores de riesgo inherentes al paciente constituyen la pérdida de las barreras protectoras incluyendo piel y mucosas las cuales se ven afectadas también durante el tratamiento, esto asociado a la escasa respuesta celular secundaria a la neutropenia, pone a merced la economía corporal total a gérmenes invasores, que fácilmente proliferan, llegando a generar infecciones graves con alta mortalidad sin el tratamiento adecuado y oportuno.

En pacientes con cáncer la fiebre puede ser la única evidencia de un proceso infeccioso incipiente que se encuentra en curso; las características clásicas de eritema, calor y rubor, o síntomas respiratorios, gastrointestinales o urinarios no están presentes en el grueso de los pacientes con neutropenia febril, de igual forma la documentación de la bacteremia solo es posible en el 20% de los casos, sin indicar esto que no exista la necesidad imperativa de cobertura antibiótica de amplio espectro, dentro del menor lapso de tiempo posible desde el inicio de la fiebre, ya que puede prevenir la muerte al controlar posibles organismos virulentos.

Es importante recalcar que el tiempo de la presentación de la fiebre en un paciente no refleja el tiempo de la enfermedad, el estado de neutropenia es asintomático hasta que el paciente se torna febril. Además el sitio de infección es documentado en un 40 – 50% de los casos, y que el tratamiento con antibióticos empíricos logran el control de la fiebre tras su inicio.

En el Instituto Nacional de Cancerología, nuestra población de pacientes onco hematológicos, ha sido estudiada previamente^{3,4,5} mostrando en forma general los hallazgos microbiológicos, como el realizado por Cortes y colaboradores³ donde vigilan 128 casos de neutropenia febril, siendo el 38% niños, obteniendo documentación de bacteremia en el 35% de los pacientes con un 52% correspondientes a cocos gran positivos; 36% a bacilos gram negativos; y 12% a levaduras y micelios. En otro estudio publicado por Combariza y colaboradores⁴ mostro que los pacientes tratados con un protocolo de inducción de alto riesgo presentaban en 92% de los casos neutropenia febril, con una mortalidad de 6.6% debidos a causas infecciosas.

Esto es motivo de preocupación para nuestro grupo de trabajo, en el cual se tratan pacientes con malignidades hematológicas, las cuales requieren de manejo empírico y en algunas ocasiones de soporte vital avanzado, no teniendo claridad en sobre el tratamiento de elección, ni de los factores de riesgo asociados a infecciones bacterianas, micóticas y virales. En este estudio trataremos de aclarar

las incertidumbres en el manejo de este tipo de patologías, logrando así brindar un tratamiento oportuno, basados en nuestra propia experiencia.

2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

Aunque los individuos con cáncer y especialmente los pacientes con cáncer de tipo hematológico se ven sometidos a múltiples complicaciones tanto por su enfermedad de base como por su tratamiento. Unas de las más importantes y que pone en riesgo la vida del individuo es la neutropenia febril, siendo esta la complicación más común.

Los pacientes con neutropenia febril tienen con frecuencia una infección oculta o establecida, con una bacteriemia documentada en el 20% de los casos. Debido a la alta posibilidad de infección en estos pacientes aun en ausencia de signos o síntomas de infección y por la probabilidad de progresar rápidamente a una sepsis grave, la presencia de fiebre en un paciente con neutropenia debe hacernos iniciar con rapidez un tratamiento antibiótico empírico.⁶

La neutropenia es un factor de riesgo mayor en el desarrollo de la infección, sin embargo solo se logra documentar bacteremia en 15-20% de los casos. Siendo la principal causa de muerte sin el tratamiento oportuno. El riesgo de infección esta asociado a la profundidad y duración de la neutropenia, esto en asocio al tipo de fármacos utilizados para el control de la malignidad hematológica.

Otros factores de riesgo inherentes al paciente constituyen la pérdida de las barreras protectoras incluyendo piel y mucosas las cuales se ven afectadas también durante el tratamiento, esto asociado a la escasa respuesta celular secundaria a la neutropenia, pone a merced la economía corporal total a gérmenes invasores, que fácilmente proliferan, llegando a generar infecciones graves con alta mortalidad sin el tratamiento adecuado y oportuno⁷.

En pacientes con cáncer la fiebre puede ser la única evidencia de un proceso infeccioso incipiente que se encuentra en curso; las características clásicas de eritema, calor y rubor, o síntomas respiratorios, gastrointestinales o urinarios no están presentes en el grueso de los pacientes con neutropenia febril, de igual forma la documentación de la bacteremia solo es posible en el 20% de los casos, sin indicar esto que no exista la necesidad imperativa de cobertura antibiótica de amplio espectro, dentro del menor lapso de tiempo posible desde el inicio de la fiebre, ya que puede prevenir la muerte al controlar posibles organismos virulentos.

Es importante recalcar que el tiempo de la presentación de la fiebre en un paciente no refleja el tiempo de la enfermedad, el estado de neutropenia es asintomático hasta que el paciente se torna febril. Además el sitio de infección es documentado en un 40 – 50% de los casos, y que el tratamiento con antibióticos empíricos logran el control de la fiebre tras su inicio en la mayoría de los casos.

No existen estudios adecuados para resolver el interrogante si el tiempo de inicio del antibiótico es factor de peso en el desenlace final del paciente con neutropenia febril; sin embargo existe un estudio desarrollado en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad⁸. Se evaluaron en 7 centros un total de 700 casos, teniendo en cuenta el sitio de inicio de la terapia: departamento de urgencias vs piso, el tiempo puerta – aguja y la selección del antibiótico inicial. El desenlace final fue la estadía hospitalaria. Encontraron una estadía promedio de 7 +/- 4 días. Luego del análisis de regresión logística, el modelo revela que las 3 causas medidas están asociadas así: 1. El tratamiento inicial en el departamento de urgencias (odds ratio [OR], 0.31; 95% intervalo de confianza [CI], 0.19-0.48); 2. La selección apropiada de antibióticos (OR, 0.55; 95% CI, 0.35-0.88); y 3. El tiempo puerta aguja (OR, 1.75 para 8 horas; 95% CI, 1.34-2.29). Las características demográficas no mostraron relación. Mediante este estudio se demuestra una asociación significativa entre el tiempo de aplicación del antibiótico y la estadía hospitalaria, siendo claro que el menor tiempo de administración del antibiótico desde la llegada del paciente en urgencias estaba asociado a estancias más cortas.

En otro estudio llevado a cabo en el Riley Hospital for Children at Clarian North, Carmel, Indiana⁹; fue monitorizado el tiempo desde la llegada del paciente hasta el inicio del manejo antibiótico en niños con neutropenia febril, como medida de la calidad del servicio. Con una meta de 30 minutos los primeros análisis mostraron un tiempo de inicio del antibiótico entre 78 – 158 minutos, se hace capacitación del

personal con coordinación en entre los médicos y enfermeras del servicio de urgencias, el departamento de admisiones y la farmacia de la institución, llegando a un acuerdo de cumplir las metas propuestas, se maneja un set en urgencias donde permanece cefepime, ceftriaxona y vancomicina como dosis iniciales. Logrando así el cumplimiento de las metas. Luego de 20 meses de monitoria, ningún paciente requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos debido a shock séptico, no se reportaron muertes como resultado de la bacteremia, y concluyen aunque la correlación entre el tiempo de inicio pronto del antibiótico en los pacientes con neutropenia febril y su desenlace puede ser realizada la meta de entrega del antibiótico de 30 minutos desde la puerta/febre hasta la entrega del antibiótico, continua siendo una medida del control de calidad de la institución y debe ser monitorizado .

La neutropenia febril es una entidad común en el manejo de personas afectadas con enfermedades hematológicas¹⁰ Es definida como un conteo absoluto de neutrófilos < 1000/ml, siendo <500/mL de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos <100/ml. (11) Su duración también es otro factor importante asociado con el riesgo de infecciones severas en inmunocomprometidos^{11, 12}

Se define fiebre como la temperatura oral > 38,3°C en ausencia de causas ambientales obvias; >de 38.0°C por al menos una hora¹¹. Entre el 30 - 60% de

pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta.^{11, 12, 13} Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.^{13, 14}

Una de las decisiones más importantes con respecto al paciente inmunocomprometido es determinar si la fiebre requiere una evaluación urgente con rápida instauración de terapia antimicrobiana empírica.^{14, 15}

En general, el manejo de la neutropenia febril ha mejorado dramáticamente la sobrevivencia de estos pacientes, con una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas, de 90% en la década de los sesentas a menos del 10% en los noventas.¹⁶

La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio, para obtener información sobre el estado de la malignidad hematológica subyacente, así como la naturaleza, ciclo y curso de quimioterapia recibida. También, es conveniente investigar sobre antecedentes de alergias a drogas, previos procesos infecciosos y comorbilidad con enfermedades que pueden aumentar el riesgo de infecciones severas (Ej., diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica). Es preciso un cuidadoso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, ojo (fondo de ojo), sitios de venopunción, catéteres, y tejido periungueal.^{11, 12}

Al menos dos muestras de hemocultivos para bacterias y hongos deben ser tomados en todos los pacientes. Si el paciente tiene un catéter endovenoso, al menos una muestra debe ser tomada a través del catéter y otra de sangre periférica.^{11, 12}

La detección de bacteremia se logra solamente entre el 19-40% de los pacientes neutropénicos febriles.^{13, 17, 18} El examen simple de orina puede ser de utilidad, pero debido a la ausencia de granulocitos, el examen microscópico de la orina puede ser normal en presencia de infección del tracto urinario. El urocultivo está indicado si el paciente presenta síntomas o signos de infección, catéter urinario o uroanálisis anormal.¹¹

La mayoría de los pacientes con neutropenia febril presentan radiografía de tórax normal. No obstante, la realización de una radiografía de tórax es conveniente aún en ausencia de síntomas respiratorios, pues sirve como línea de base para comparar con próximos estudios radiológicos.^{11, 12}

El examen de líquido cefalorraquídeo no es recomendado como un procedimiento de rutina, pero puede ser considerado si la infección del sistema nervioso central es sospechada, recordando que la inflamación meníngea y la pleocitosis pueden estar ausentes en pacientes neutropénicos con meningitis.¹¹ Adicionalmente, el hemograma completo, pruebas de función hepática y renal deben ser obtenidos como parte del plan de cuidado y vigilancia de toxicidad por drogas.

En presencia de diarrea, las heces deben ser examinadas para toxinas de *C. difficile* y enteropatógenos. Es importante mencionar, que los fluidos o sitios accesibles con infección potencial deben ser aspirados o biopsiados si es posible, aplicándoles a las muestras obtenidas coloraciones específicas para bacterias, micobacterias y hongos.^{11, 12}

Las infecciones de partes blandas, las relacionadas a catéteres, las infecciones urinarias y la bacteremia, tienden a ser las infecciones más comúnmente encontradas en pacientes neutropénicos febriles.^{11, 19}

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO INICIAL

Tener en cuenta:

Se debe iniciar tratamiento empírico lo antes posible una vez se documente la fiebre, previa toma de cultivos y estudios de evaluación inicial.

Las bacterias gram positivas son responsables del 60-70% de las infecciones documentadas.

Las Bacterias gram negativas, especialmente *P. aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella* siguen siendo causa muy importante de infección.

Al elegir el antibiótico se debe tener en cuenta la susceptibilidad de los gérmenes más comunes a los diferentes antibióticos, reportada por el Comité de Infecciones del Hospital.

El uso de algunos antibióticos puede estar restringido por circunstancias especiales como alergias, o disfunción orgánica (renal o hepática). Se debe evitar la administración simultánea de medicamentos con toxicidades similares (por ejemplo cisplatino, anfotericina B, vancomicina, aminoglucosidos, ciclosporina los cuales tienen toxicidad renal aditiva).

Los accesos venosos centrales no tienen que ser retirados durante el tratamiento antibiótico, aún si se ha documentado una infección relacionada con el catéter. El *S. aureus* y los estafilococos coagulasa negativos son las causas más frecuente de infección por catéter y estos suelen responder antibióticos parenterales sin requerir el retiro del catéter, a no ser que se haya establecido una infección en el túnel del catéter.

Indicaciones para retirar un catéter central:

- a. No respuesta a los 2 o 3 días de iniciado un antibiótico con adecuado cubrimiento.
- b. Infección recurrente.
- c. Evidencia de infección del túnel o periportal
- d. Embolia séptica
- e. Hipotensión asociada al uso del catéter

f. Catéter que no funciona bien.

TERAPIA EMPIRICA INICIAL

A. MONOTERAPIA

Múltiples estudios han mostrado que no hay diferencia significativa entre monoterapia y terapia combinada para el tratamiento.

Cualquier esquema de tratamiento que se elija tiene que incluir un medicamento antipseudomona.

Penicilina antipseudomona+ inhibidor de B-lactamasa:

Piperacilina + Tazobactam 4.5g IV cada 6 horas

Cefalosporina de cuarta generación:

Cefepime 2gr IV cada 8 a 12 horas

Cefoperazona + Sulbactam 3gr IV cada 12 horas

* No se debe utilizar Ceftazidime ya que induce B-lactamasas de espectro extendido y B-lactamasas tipo 1. Además no tiene buena actividad contra Streptococco Viridans y Pneumococco.

Carbapenem:

Imipenem 500mg IV cada 6 horas

Meropenem 2 g IV cada 8 horas

La elección del medicamento dependerá de las condiciones especiales del paciente y de la microbiología del hospital en el momento de la infección, las dosis serán modificadas según sea necesario por alteraciones en la función renal y hepática, utilizando siempre la dosis máxima recomendada.

B. TERAPIA COMBINADA CON AMINOGLUCOSIDOS

En casos seleccionados se podrá iniciar manejo simultáneo con alguno de los antibióticos que se mencionó anteriormente más aminoglicosido, en dosis de una sola aplicación diaria teniendo en cuenta su farmacocinética de valle pico.

Las ventajas de terapia combinada son el potencial efecto sinérgico y la disminución de la emergencia de cepas resistentes durante el tratamiento.

La mayor desventaja es la adición de toxicidad (nefrotoxicidad, ototoxicidad)

C. TERAPIA CON VANCOMICINA

La vancomicina no es necesaria usualmente como parte del tratamiento empírico inicial. Se iniciará vancomicina como parte del tratamiento empírico inicial en los siguientes casos:

- Sospecha clínica de infección severa por catéter

- Colonización conocida por pneumococco resistente a cefalosporina o penicilina, o estafilococco aureus meticilino resistente.
- Hemocultivos positivos para bacterias gram positivos antes de la identificación final.
- Hipotensión u otra evidencia de alteración cardiovascular.
- Mucositis severa.
- Profilaxis con quinolonas.
- Fiebre de inicio súbito $>40^{\circ}\text{C}$

Si se inicia tratamiento con Vancomicina y no se documenta infección por germen gram positivo en 72 horas, esta será suspendida.

MANEJO DURANTE LA PRIMERA SEMANA

El tiempo medio de disminución de la fiebre en pacientes de bajo riesgo es de 2 días, comparado con 5 a 7 días para pacientes de alto riesgo. Cuando sea posible, si las condiciones del paciente lo permiten, se debe esperar 4 días antes de hacer una modificación al régimen antimicrobiano, a menos que haya deterioro clínico o resultados positivos de cultivos.

1. Paciente afebril 3 a 5 días de tratamiento

Agente causal determinado

Modificar antibióticos para disminuir toxicidad y costos, SIN RETIRAR EL CUBRIMIENTO DE AMPLIO ESPECTRO.

Continuar antibiótico mínimo 7 días o hasta todos los cultivos sean negativos, sitios de infección resueltos, paciente completamente asintomático.

Preferiblemente el recuento de neutrófilos debe ser >500 antes de suspender el antibiótico.

Agente causal no determinado

a. Paciente de bajo riesgo: Considerar cambio a antibioticoterapia oral, especialmente si hay recuperación de la neutropenia (Ciprofloxacina o amoxicilina-clavulonato).

b. Paciente de riesgo alto: Continuar con los mismos antibióticos hasta completar 10 días de tratamiento y recuperación de la aplasia.

Paciente febril 3 a 5 días de tratamiento

- Reevaluación:

Revisar todos los resultados de los cultivos previos

Examen físico meticuloso

Radiografía de tórax

Revisar el estado de todos los accesos vasculares

Nuevos hemocultivos y muestras de cualquier sitio sospechoso de infección

Estudios de imágenes de cualquier sitio sospechoso de ser foco de infección.

Considerar TAC de tórax, abdomen o senos paranasales.

Según reevaluación considerar:

Adicionar Vancomicina - Si hay deterioro clínico o se cumplen los criterios para Vancomicina

Continuar los mismos antibióticos y considerar respondedor lento, sin no hay cambios en el estado clínico.

Adicionar cubrimiento antimicótico (Anfotericina B) - Si no se resuelve la fiebre en 5 a 7 días y no se espera que se recupere la neutropenia. Se utilizará de elección Anfotericina B, en caso de dificultades en el suministro se puede considerar Fluconazol únicamente si no hay evidencia clínica o radiológica de infección

pulmonar, ni en senos paranasales, el paciente no ha recibido previamente Fluconazol y no hay inestabilidad hemodinámica. En los demás pacientes se considerará como segunda opción Caspofungina.

DURACION DE LA TERAPIA ANTIBIOTIMICROBIANA

El criterio clínico más importante para suspender el antibiótico es el recuento de neutrófilos.

Si no se identifica infección, el paciente está afebril >48 horas, el recuento de neutrófilos es > 500 por 2 días consecutivos se puede suspender el antibiótico.

Si se resuelve la fiebre pero no la neutropenia continuar antibiótico hasta recuento de neutrófilos >500, especialmente en pacientes de alto riesgo.

En los pacientes de bajo riesgo se puede considerar suspender el antibiótico antes de recuperación de la neutropenia.

Si se resuelve la fiebre pero no se espera que se recupere la neutropenia se puede considerar suspender antibióticos después 2 semanas, si no se ha identificado un sitio de infección y el paciente puede ser observado de cerca.

Anfotericina se debe continuar por 2 semanas si no se determina foco y si se identifica una infección micótica, la duración estará determinada por el tipo de infección y su extensión.

Pacientes que persisten febriles después de recuperación del recuento de neutrófilos >500 y a pesar de antibióticos de amplio espectro, reevaluación dirigida a infecciones por hongos (especialmente candidiasis crónica sistémica, aspergilosis, histoplasmosis, y tricosporidiasis), infecciones virales o micobacterias. TAC o RNM de abdomen pueden ser útiles para detectar infecciones sistémicas. Se pueden suspender los antibióticos 4 o 5 días después de la recuperación de la neutropenia si no se han localizado lesiones.

ANTIVIRALES

No se utilizarán en forma empírica. Si hay lesiones sugestivas de infección por Herpes o varicella zoster, se debe tratar con aciclovir para intentar curar estas lesiones que son puerta de entrada para otras infecciones.

Se hace nota especial al respecto de infección por *Aspergillus* ante el grave componente y connotación en pacientes neutropénicos febriles. (tomado de guías grupo de hematología clínica San Rafael ²⁰).

Las especies de *Aspergillus* han emergido como una causa importante de infecciones severas con riesgo para la vida de paciente inmunodeprimidos. Esta población creciente está compuesta por pacientes con neutropenia prolongada, infección avanzada por HIV, inmunodeficiencia inherente y pacientes llevados a trasplantes de células madre o pulmón.

La aspergilosis invasora es una de las complicaciones infecciosas más graves en pacientes hematológicos, con una mortalidad relacionada del 50% en pacientes con leucemia o linfoma tratados con quimioterapia convencional e incluso superior al 80% en los receptores de alotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Sin embargo, el diagnóstico de certeza es difícil, ya que los procedimientos invasores y la toma de biopsias pueden estar contraindicados por el mal estado clínico o hematológico de los pacientes (insuficiencia respiratoria, trombocitopenia grave). En los últimos años la incidencia de Infecciones invasivas debida a hongos filamentosos ha aumentado de forma marcada, y se han desarrollado procedimientos diagnósticos menos invasores con la finalidad de mejorar el diagnóstico de Infecciones fúngicas invasoras y reducir la mortalidad que conllevan las mismas. El diagnóstico precoz es de capital importancia para mejorar los resultados terapéuticos, por ello la necesidad de evidenciar con rapidez la infección por *Aspergillus*. La detección de galactomanano en suero se está generalizando como una herramienta útil en el diagnóstico precoz y en el seguimiento de la aspergilosis invasora. Existen datos de sensibilidad (66,6% - 89%), especificidad (92% - 96,6%), valor predictivo positivo (72,7%) y valor predictivo negativo (95,5%). Lo cual indica que la prueba es costo-efectiva, brindando una aproximación diagnóstica adecuada, con la posibilidad de descartar la infección en un alto porcentaje.

Las Infecciones fúngicas invasoras causadas por *Aspergillus* y otros hongos filamentosos han dado lugar en estos últimos años a importantes complicaciones

infecciosas en receptores de trasplante de órganos sólidos y enfermos oncohematológicos. En un estudio necrópsico realizado entre 1989 y 2003 en pacientes oncohematológicos del Hospital Anderson Cancer Center, en Houston (Tejas, EE.UU.) las Infecciones fúngicas invasoras documentadas alcanzaron una prevalencia del 31% (314/1017), siendo de destacar que se observó un aumento significativo de hongos filamentosos ($p < 0,05$), de zigomicetos ($p < 0,03$). Es destacable que el 60% de las Infecciones por hongos filamentosos tenían un cultivo negativo. En este estudio prospectivo multicéntrico con histopatología positiva de biopsias pulmonares (Infección pulmonar probada) en 27 pacientes (solo fueron positivos los cultivos de 17 casos de los 27), al realizar PCR con los tejidos, se llegó al diagnóstico etiológico de la especie en 26 casos de los 27 ($p = 0,006$), es decir con cultivo se identificó la especie en el 63% de los casos, ascendiendo al 96% cuando se utilizaba la PCR.

Organismo. El *Aspergillus fumigatus* es la especie más comúnmente evidenciada de casos de aspergilosis invasiva, el segundo más común es *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, y *Aspergillus terreus*.

Clasificación y definiciones. La Aspergilosis puede provocar afecciones a pacientes clasificadas como invasiva, saprofítica y alérgica. Las enfermedades invasoras incluyen infección del tracto respiratorio bajo, senos paranasales, aparentemente por infección directa, mientras que el sistema nervioso central,

sistema cardiovascular y otros tejidos se afectan como resultado de diseminación hematogena. El compromiso saprofitico incluye la otomicosis por *Aspergillus* y el aspergiloma pulmonar.

Los miembros del European Organization for Research in Treatment of Cancer– Invasive Fungal Infection Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group formaron un grupo de consenso para desarrollar definiciones estándar para infecciones fúngicas invasivas con el fin de investigación clínica.

3 niveles de certeza de aspergilosis invasiva fueron definidos: probada, probable y posible.

La definición de aspergilosis probada requiere de documentación histopatológica o cultivo positivo de una muestra de sitio normalmente estéril. La definición de probable requiere del cumplimiento de 3 criterios: 1. Factores de huésped, manifestaciones clínicas (síntomas y signos y características radiológicas) y evidencia microbiológica, (demostración de hifas o método de diagnóstico no basado en cultivos galactomanano positivo)

El galactomanano (GM) es un antígeno del género *Aspergillus* que se encuentra en la pared celular y puede ser detectado en sangre. En Europa está introducido desde hace una década y la FDA lo aprobó en EE.UU. en 2003. El método comercial (Platelia *Aspergillus*, Bio-Rad, Francia,) utiliza el anticuerpo monoclonal

EB-A2 como captor y detector del GM, siendo una técnica ELISA de doble *sándwich*, con la ventaja de ser reproducible entre laboratorios. El GM puede ser utilizado como, lo cual ha sido corroborado en múltiples estudios:

1. Técnica diagnóstica adyuvante para confirmar AI.
2. Herramienta diagnóstica prospectiva (de cribado) para detectar anticipadamente la aspergilosis durante el periodo de riesgo antes de que haga su aparición el primer signo o síntoma clínico de aspergilosis (realización de 2 tomas semanales)
3. Herramienta para monitorizar la respuesta al tratamiento antifúngico
4. Criterio de inclusión de pacientes en ensayos clínicos
5. Como herramienta diagnóstica para instituir un tratamiento antifúngico adelantado
6. Como herramienta diagnóstica para establecer formas clínicas de AI excepcionales

Como síntesis puede afirmarse que el galactomanano es un procedimiento no invasivo, barato, estandarizado, reproducible y los valores de galactomanano se correlacionan con la carga fúngica, siendo un procedimiento diagnóstico que puede calificarse de excelente en pacientes neutropénicos adultos. La positividad del galactomanano permite también anticipar el diagnóstico de aspergilosis invasora (de dos a 17 días antes de los hallazgos radiográficos y de dos a 15 días antes del cultivo micológico).

Tratamiento:

Voriconazol es un antifúngico de amplio espectro con formulación oral e intravenosa, aprobado para el tratamiento de aspergilosis invasora, candidemia en Pacientes no neutropénicos, Infecciones fúngicas por especies de *Cándida* resistentes a fluconazol e infecciones por *Scedosporium* y *Fusarium*. Sin embargo, su uso en la práctica es más amplio, como tratamiento antifúngico empírico y en la profilaxis secundaria en paciente neutropenicos. En las guías de la IDSA se recomienda el uso de voriconazol como primera línea en el tratamiento de aspergilosis invasiva en la mayoría de los pacientes.

Como recomendación adicional, anotan que el inicio temprano de terapia anti fúngica en pacientes con alta sospecha de aspergilosis invasiva es necesario mientras se documenta dicha infección.²⁰

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, APROXIMACION GENERAL AL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO ACTUAL.

La leucemia linfocítica aguda (LLA) constituye aproximadamente el 11% de las leucemias, de las que el 60% ocurren en niños. Existe una leve preponderancia de los hombres sobre las mujeres, con un total de 3.930 casos nuevos de LLA en adultos (2.150 hombres y 1.780 mujeres) en los Estados Unidos para el año 2006. Con una mortalidad de cerca de 1.500 muertes (900 hombres y 590 mujeres) en este país. El tratamiento inicial que consiste habitualmente en un régimen que incluye la combinación de Vincristina, Prednisona y Antraciclina, con o sin Asparaginasa, da como resultado una tasa de remisión completa de hasta 80%, con una mediana de duración de la remisión de aproximadamente de 15 meses.⁵

El desarrollo actual de nuevas tecnologías y la aplicación cada vez más amplia de técnicas de biología molecular, citogenética e inmunofenotipificación, ha permitido identificar que la leucemia linfocítica aguda en los adultos es una enfermedad heterogénea.

Se han descrito diferentes variables, tanto en la presentación clínica como en las características biológicas de la enfermedad que permiten estratificar los pacientes en grupos de riesgo distintos, con diferencias en la supervivencia total y libre de enfermedad. No obstante, el grupo de pacientes en la categoría de riesgo estándar, presenta una alta tasa de recaída. La utilización de técnicas de

monitorización de enfermedad mínima residual a lo largo del tratamiento, identifica de manera precisa grupos de pacientes con una presentación clínica similar pero con un pronóstico distinto, y surgen como un factor de riesgo independiente.

Con la introducción de esquemas de tratamiento intensivo, algunos de los factores pronósticos que se identificaron tempranamente han perdido validez, surgiendo las anormalidades citogenéticas detectadas por cariotipo convencional y por FISH (Hibridización por fluorescencia *in situ*), y las consecuencias moleculares de estas alteraciones, como las anormalidades que mejor permiten definir el riesgo al momento del diagnóstico.

La importancia de la estratificación en grupos de riesgo, reside en la posibilidad de aplicar una estrategia de tratamiento adaptada al mismo. Las características clínicas al momento de la presentación y la citogenética son útiles para adaptar terapia a riesgo, en los casos que presentan anormalidades asociadas con un pobre pronóstico. El monitoreo de enfermedad mínima residual después de la inducción, se establece la variable que predice con mayor certeza la duración de la misma.

Las diferentes características clínicas y para clínicas importantes en la asignación de riesgo y que influyen en la terapéutica son:

Edad como factor de riesgo

La leucemia linfoblástica aguda es el tipo más común de leucemia en la infancia con un pico de presentación entre los 2 y los 5 años. Se ha descrito sin embargo un comportamiento bi modal con un segundo pico, mucho menor hacia los 70 años. Diferentes estudios multicéntricos demuestran que la edad es un factor de riesgo independiente. Cuando se incluye en el análisis multivariado como una variable continua, el incremento de la edad predice un peor pronóstico, lo cual hace difícil definir un punto de corte que separe los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo. Por este motivo, se encuentran definiciones variables de lo que se considera edad avanzada pero, para la mayoría de los grupos, los pacientes mayores de 30 años son considerados mayores y de alto riesgo. Los pacientes mayores de 60 años representan un grupo diferente de pacientes con un pronóstico particularmente pobre.

Citogenética en la estratificación del riesgo

Desde el descubrimiento del cromosoma Philadelphia en los pacientes con leucemia mieloide crónica en 1960, surgió una gran expectativa respecto a la búsqueda de anomalías citogenéticas recurrentes en los pacientes con LLA que tuvieran importancia pronóstica y terapéutica.

El resultado de estas observaciones, fue la creación del *Internacional Workshop on Chromosomes in Leukemia*, que en 1980 centró su discusión en Leucemia Linfoblástica Aguda. Los resultados principales derivados de este grupo de trabajo, fueron la identificación de varios patrones citogenéticos característicos de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda como la t(4;11)(q21;q23), la t(9;22)(q34;q11) y la existencia de un grupo de pacientes con ganancia de cromosomas y cariotipo hiperdiploide.

Grupo de alto riesgo

La traslocación (9:22), es la anormalidad citogenética más frecuente en adultos y cuya frecuencia aumenta con la edad como se describió anteriormente. El producto de la fusión anormal, la proteína bcr/abl puede ser detectada por técnicas de biología molecular, específicamente por RT-PCR. Las otras anormalidades citogenéticas relacionadas con un pronóstico desfavorable son las t(4;11) y la t(1;19). Para el caso de la t(4;11), se ha reportado en el 5% a 7% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y los hallazgos típicos en estos pacientes son una tasa de remisión de aproximadamente el 75% pero con una supervivencia libre de evento de aproximadamente 7 meses en adultos. La t(1;19) es la otra anormalidad relacionada con un mal pronóstico. El 30% de los pacientes con esta anormalidad, presentan un inmunofenotipo compatible con un origen en células pre-B, que característicamente expresan cadenas mu-citoplasmáticas. Esta anormalidad es más frecuente en niños que en adultos y su significado pronóstico es aun debatido por algunos grupos. La anormalidad molecular derivada de esta

translocación es la formación de la proteína de fusión E2a/Pbx1, que se ha implicado en la leucemogénesis, sin que se hayan dilucidado por completo los mecanismos que le confieren esta propiedad. La presencia de esta anomalía se ha relacionado con una falla temprana del tratamiento y un pobre pronóstico.

Grupo de riesgo estándar

Los pacientes con cariotipo normal muestran un comportamiento clínico más favorable que los pacientes con cariotipo anormal. La supervivencia libre de enfermedad ha sido reportada más alta en este grupo de pacientes. La frecuencia informada de cariotipo normal se encuentra entre el 16% a 34% en pacientes adultos, y las características clínicas asociadas con este subgrupo incluyen un rango de edad de 30 a 44 años, un recuento de leucocitos de 10.000 a 30.000 y un fenotipo T en el 18% al 38% de los casos.

Grupo de riesgo intermedio

La categoría pronóstica de riesgo intermedio incluye pacientes con delección 6q, (del(6q)), casos con cariotipo diploide, y un grupo misceláneo de otros cambios estructurales que no se encuentran en los otros dos grupos de riesgo, y que son demasiado infrecuentes para representar un grupo pronóstico independiente. Las deleciones parciales del cromosoma 6 han sido informadas principalmente en niños con LLA de fenotipo T con una frecuencia de 6% al 10% y un pronóstico favorable.

La infrecuencia de esta anomalía en adultos ha impedido llegar a conclusiones definitivas respecto a su significado pronóstico. Algunos grupos han informado su asociación con inmunofenotipo T, lo cual ha sido corroborado por las series más recientes. Así mismo, se ha informado que el pronóstico puede no ser tan favorable, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 19 meses.

El significado pronóstico del cariotipo hiperdiploide ha sido controvertido. Se describen dos grupos de pacientes con cariotipo hiperdiploide, un grupo con 1 a 4 cromosomas extra con un valor total de 47 a 50 cromosomas, y otro grupo más común que usualmente tiene entre 51 y 60 cromosomas, pero que puede llegar a tener hasta 65 cromosomas, llamado el grupo de hiperdiploidia "alta". El cromosoma 21 es el cromosoma ganado con mayor frecuencia (97% a 100% de los casos), y es común encontrar múltiples copias del mismo. Los pacientes con cariotipo hiperdiploide han sido considerados un grupo de buen pronóstico. Particularmente aquellos con más de 50 cromosomas, típicamente presentan una edad entre 1 y 9 años, con un recuento leucocitario bajo y un inmunofenotipo favorable, generalmente pre B o pre B temprano.

Otras anomalías con implicaciones pronósticas.

Aparte de las anomalías citogenéticas y la edad, un recuento de leucocitos mayor a 30.000/mm³ para los casos con linaje B y mayor a 100.000/mm³ para los casos con linaje T, la presencia de compromiso del sistema nervioso central y un

mal estado funcional al momento del diagnóstico, han sido informados como factores pronósticos adversos en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Adicionalmente, la respuesta al tratamiento, representada por lograr la remisión completa en las primeras 4 semanas, ha mostrado tener implicaciones pronosticas en los pacientes adultos, tanto en los esquemas de tratamiento tradicionales como en los programas de tratamiento de dosis intensificadas como el Hyper-CVAD. Los pacientes que requieren más de 4 semanas para obtener la remisión completa tienen aproximadamente el doble de riesgo de recaída.

La presencia de blastos en un momento temprano del tratamiento, especialmente en el día siete, ha sido considerado una característica con implicaciones pronosticas en la población pediátrica, en donde es considerada como indicativa de resistencia de la enfermedad a los corticoesteroides, y la persistencia de los mismos por encima del día 21, como un reflejo de resistencia a la quimioterapia.

TRATAMIENTO:

Otra característica importante en el tratamiento y seguimiento de la leucemia linfocítica aguda son las evidenciadas entre los pacientes adolescentes y jóvenes y los adultos, con respecto al tipo y respuesta a diferentes esquemas quimioterapéuticos. El consenso presentado por la sociedad de hematología y el Instituto Nacional de Cancerología han dado como conclusión que los regímenes de quimioterapia diseñados para la población pediátrica ofrecen mejores tasas de

supervivencia total y libre de enfermedad para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda entre 16 y 21 años; y recomiendan que los pacientes de 16 a 21 años con LLA se benefician de tratamiento con esquemas diseñados para poblaciones pediátricas que incluyan una fase de inducción y de consolidación, seguidas de un mantenimiento intermedio y de una fase de intensificación retardada utilizando medicamentos análogos a los administrados en la inducción con dosis acumuladas mayores; además, el mantenimiento debe hacerse por dos años (Recomendación I, nivel de evidencia B).

El tratamiento interdisciplinario entre los grupos de hematólogos pediatras y hematólogos de adultos es recomendable, así como el mayor cumplimiento en cuanto a las dosis y agenda de administración de los esquemas de tratamiento. (Recomendación IIB, nivel de evidencia B). De igual forma, al respecto de los pacientes ancianos, en los cuales se ha visto el pobre pronóstico, además de la presencia de comorbilidades que dificulta aún más la respuesta al tratamiento.

Se ha visto que el pronóstico actual de los pacientes ancianos con leucemia linfoblástica aguda puede solo ser modificado mediante la investigación de la actividad de nuevos agentes y la incorporación de los pacientes en ensayos clínicos. La aparición de nuevas formulaciones de medicamentos citostáticos, particularmente formulaciones encapsuladas en liposomas de antracíclicos y vincristina, han hecho surgir el interés en evaluar la actividad y seguridad de estos

medicamentos en este grupo de pacientes. Los estudios publicados hasta el momento son, en su mayoría, series de casos, a partir de las cuales no es posible hacer recomendaciones.

El imatinib, inhibidor selectivo de la tirosina kinasa *BCR/ABL*, ha mostrado actividad antileucémica en pacientes con leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positivo, tanto como monoterapia, como formando parte de un esquema combinada de tratamiento con quimioterapia.

En pacientes ancianos con diagnóstico de LLA la selección del tipo de tratamiento debe basarse en el estado funcional, y en las preferencias del paciente y de sus familiares, dado el reconocimiento de una alta morbi-mortalidad relacionada con la inducción y la mínima repercusión de la intervención sobre las tasas de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global.

En los pacientes con un mal estado funcional, con múltiples estados de comorbilidad, el objetivo del tratamiento debe ser garantizar la calidad de vida.

En este contexto se recomienda la utilización de dosis intermitentes de vincristina, corticoesteroides y antimetabolitos.

Los principales grupos internacionales han mostrado diversos esquemas quimioerapeuticos con tasas de respuesta aceptables; dentro de ellos en el

Instituto Nacional de Cancerología se han adoptados los siguientes, de los cuales me permito realizar un resumen de sus principales hallazgos:

1. **HyperCVAD y POMP:** En el 2000 Hagop M. Kantajian y colaboradores en el *M.D. Anderson Cancer Cente*²¹ informaron los resultados de 204 pacientes tratados entre 1992 y enero de 1998. Este estudio incluyó pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia linfoblástica aguda de por lo menos 15 años de edad, sin excluir pacientes por edad avanzada, mal estado funcional, alteración de la función cardiaca, hepática o renal o con infección concomitante al momento del diagnóstico. Todos los pacientes fueron tratados con el esquema Hiper-CVAD como esquema de inducción de remisión, con valoración de la presencia de enfermedad del sistema nervioso central en el día 2 y tratamiento adaptado al riesgo. El programa de tratamiento consistió en 4 ciclos Hiper-CVAD administrados de forma intercalada, con 4 ciclos de dosis altas de Metotrexate y Citarabina, con utilización de factores de crecimiento desde el día 5 en el ciclo Hiper-CVAD y desde el día 4 en el ciclo de dosis altas de Metotrexate. Las dosis y agenda de la administración del tratamiento han sido publicadas. El tratamiento de dosis intensiva, fue seguido de una fase de mantenimiento consistente en 6-Mercaptopurina diaria, Metotrexate semanal y pulsos mensuales de Vincristina y Prednisona mensuales, administrados por dos años.

Los pacientes positivos para el cromosoma Philadelphia que fueran candidatos a trasplante alogénico y tuvieran un donante relacionado compatible o un donante no relacionado compatible, fueron llevados tan pronto como lograron la remisión completa a trasplante alogénico sin continuar con la fase de dosis intensiva. Los demás pacientes Philadelphia positivos recibieron mantenimiento con interferón a (5MU/m², subcutánea diariamente) y ara-C (10 mg SC diarios) por dos años.

A cinco años, la tasa de supervivencia global, estimada por el método de Kaplan-Meier fue de 54% para los pacientes menores de 30 años, y en relación con los resultados del trasplante alogénico, los pacientes menores de 50 años tuvieron una supervivencia estimada a 5 años de 48%. Para el grupo total de pacientes, la supervivencia estimada a 5 años fue de 39% y la tasa de remisión completa a 5 años del 38%. Los pacientes mayores de 60 años tuvieron una supervivencia estimada a tres años de 25% y los paciente positivos para el cromosoma Philadelphia, tuvieron una supervivencia a 5 años del 7%, a pesar de haber obtenido la remisión completa en el 91% de los pacientes. La mortalidad relacionada con la terapia de inducción fue del 6%. En la comparación de este grupo de pacientes con un control histórico de pacientes tratados por el mismo grupo, con el esquema VAD (vincristina, doxorubicina y dexametasona)²², el Hiper-CVAD fue superior, con una tasa de remisión completa de 91% contra 75% para el VAD y con una supervivencia estimada a 5 años de 39% para el Hiper-CVAD contra el 21% para los pacientes tratados con VAD. La mortalidad relacionada con el tratamiento de inducción fue similar en ambos grupos. Los autores concluyen

que para este grupo de pacientes con una edad media de 39,5 años y de los cuales el 22% eran mayores de 60 años, el Hiper-CVAD es superior en términos de remisión completa y supervivencia libre de enfermedad comparada con el esquema VAD utilizado de manera previa por este mismo grupo.

En un reporte posterior, el mismo grupo informa los resultados de 288 pacientes tratados en este mismo protocolo con un tiempo de seguimiento de 63 meses. La remisión completa se obtuvo en el 92% de los pacientes como se comentó en la sección anterior. Un análisis multivariado identificó la edad avanzada, el cromosoma Philadelphia positivo, la leucocitosis, la trombocitopenia, el mal estado funcional y la hepatomegalia, como factores independientes de un mal pronóstico. Con estas variables se generó un modelo de riesgo tomando en cuenta la supervivencia a 5 años y la tasa de duración de la remisión para cada una de las variables. Los pacientes fueron divididos en un grupo de bajo riesgo, un grupo de riesgo intermedio y un grupo de alto riesgo. La supervivencia estimada a 5 años fue de 62% para los pacientes del grupo de bajo riesgo, 34% para los pacientes del grupo de riesgo intermedio y 5% para los pacientes del grupo de alto riesgo.

Los pacientes Philadelphia positivo mostraron ser un grupo de muy mal pronóstico cuando son tratados solo con quimioterapia, planteándose la necesidad de trasplante tan pronto logran la remisión completa²³.

FRALLE 93:

La comparación de los estudios franceses FRALLE-93 y LALA-94²⁴, informa los resultados obtenidos en 77 pacientes de 16 a 21 años de edad tratados de acuerdo al estudio FRALLE-93, con un protocolo diseñado bajo los principios de los protocolos pediátricos, contra los resultados obtenidos en 107 pacientes del mismo rango de edad, incluidos en el estudio LALA-94. Las características de los pacientes a la presentación fueron similares en ambos grupos de tratamiento. El 6% de los pacientes tratados en el FRALLE-93 tuvieron una anomalía citogenética de alto riesgo, lo cual se presentó en el 5% de los pacientes tratados en el LALA-94. No hubo tampoco diferencias significativas en el fenotipo, el recuento de leucocitos y las características antropométricas de los pacientes. Ambos esquemas fueron efectivos en inducir la remisión completa, la cual se logró en el 94% de los pacientes en el grupo del FRALLE-93 y el 93% de los pacientes en el LALA-94. La supervivencia libre de evento (falla de la inducción, recaída o muerte), a 5 años fue de 67% para los pacientes tratados de acuerdo al protocolo pediátrico y de 41% para los pacientes tratados de acuerdo al protocolo de adultos.

GMALL 04/89

Se estudio 57 pacientes adultos con diagnostico de leucemia linfoide aguda proB; con una media de edad de 30 años; ingresados en los 2 estudios multicéntricos consecutivos Alemanes (03/87 y 04/89)²⁵. 22 pacientes demostraron una t (4; 11) (q21; q23) y/o cambios MLL-AF-4; 6 pacientes tenían otras anormalidades estructurales, incluyendo una t(9; 22) (q34; q11). 9 pacientes tenían cariotipo normal. Los pacientes con anormalidades del 11q23 tendieron a ser más jóvenes con una media de 29 años y se caracterizaron por el predominio masculino (64 %), hiperleucocitosis y coexpression frecuente de CD65s (64%) comparado con pacientes con otras anormalidades citogenéticas o cariotipo normal.

30 de 41 (el 73 %) en el estudio 04/89 alcanzaron una remisión completa (CR). 16 de 30 pacientes en el estudio 04/89 permanecen en CR continua (CCR) al final del seguimiento, en contraste con sólo 2 de 12 pacientes en el estudio 03/87. De modo interesante, todos los 7 pacientes tratados con dosis altas de Citarabina y Mitoxantrone como consolidación en el estudio 04/89 permanece viva y sin leucemia. La media de duración de la remisión no se alcanzo durante el tiempo del estudio.

El tiempo medio de supervivencia fue de 571 días en el estudio 03/87 y 747 días en el estudio 04/89. Entre los 22 pacientes con una t (4; 11) y/o cambios MLL-AF-4, 17 alcanzaron una CR y 8 todavía se mantienen en CCR, de los cuales 4 se trasplantaron. La duración de la remisión y la supervivencia total no diferenciaron

entre los pacientes con anormalidades 11q23 y aquellos con cariotipo normal u otras anormalidades estructurales. Estos datos indican que la intensificación de tratamiento de post remisión puede mejorar el pronóstico de LLA, incluyendo a pacientes con una t (4; 11).

IDA- FLAG

Entre el octubre de 1998 y el febrero de 2002, 46 pacientes con leucemia mieloide aguda fueron tratados con el protocolo IDA-FLAG (Fludarabina 30 mg/m², AraC 2 g/m² durante 5 días, Idarubicina 10 mg/m² durante 3 días, y la G-CSF 5 µ la g/kilogramo a partir del día +6 hasta la recuperación de los neutrofilos). 30 pacientes estaban en recaída después de la quimioterapia convencional incluyendo Citarabina, Etoposido y Daunorubicina o Mitoxantrona según los protocolos GIMEMA. 4 estaban en la recaída después de trasplante autólogo y 2 luego de trasplante alogénico. 10 pacientes tenían enfermedad refractaria después de 10 días de quimioterapia estándar.

La recuperación de neutrófilos y plaquetas requirió una mediana de 19 y 22 días desde el principio de terapia. La remisión completa (CR) fue obtenida en 24 de 46 pacientes (52.1 %) y 3 de 46 (6.6 %) murieron durante la terapia de re inducción: 2 debido a hemorragia cerebral y 1 debido a fungemia (*Candida tropicalis*). La fiebre > 38.5°C fue observada en 40 de 46 pacientes (86.9 %), 27 con fiebre de origen desconocido (FUO) y 13 infecciones documentadas; 31 de 46 (67.3 %)

desarrolló mucositis y 14 de 46 (30.4 %) presentaron toxicidad hepática el grado 2 transitoria. Después del alcanzar CR, 11 pacientes recibieron trasplante de medula ósea alogénico y 4 pacientes recibieron trasplante de medula ósea autólogo. 4 fueron juzgados incapaces de recibir otro tipo de manejo y 5 rechazaron otra terapia. 10 pacientes estaban en CR continua luego de una media de seguimiento de 13 meses (con un rango de 4-24 meses) ²⁶.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuáles son las características clínicas y microbiológicas de los episodios de neutropenia febril, en pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica aguda, tratados con quimioterapia de inducción y consolidación de alto riesgo, hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología durante el periodo de enero a diciembre de 2008.

4. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar los eventos de neutropenia febril en pacientes con leucemia linfocítica aguda, tratados con quimioterapia de alto riesgo desde enero 1 de 2008 hasta diciembre 31 de 2008.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características generales de pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología
- Caracterizar los episodios de neutropenia febril.
- Identificar posibles factores de riesgo asociados con aparición de neutropenia febril en la población a estudio.
- Describir las características generales de los pacientes que requieren cambio de antibiótico.

- Describir las características del uso de antimicóticos y vancomicina.
- Proponer herramientas reales para implementar una guía de manejo estandarizada en el Instituto Nacional de Cancerología.

6. METODOLOGIA

6.1. MATERIALES y MÉTODOS

6.1.1. DISEÑO: estudio descriptivo

6.1.2. POBLACIÓN Y MUESTRA:

La población objetivo está conformada por los pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, confirmado por histopatología, e inmunohistoquímica atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2008 a Diciembre 31 de 2008, tratados con quimioterapia de inducción y de consolidación de alto riesgo, pertenecientes al área de influencia de la institución.

6.1.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda, en manejo con quimioterapia de inducción o consolidación de alto riesgo, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

6.1.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se excluyeron aquellos pacientes en los cuales no se pueda obtener la información requerida para diligenciar el instrumento de recolección diseñado para tal fin.

6.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

No se requiere tamaño de muestra por ser un estudio observacional.

6.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Las definiciones de las variables utilizadas en el presente estudio fueron las siguientes:

Edad: variable cuantitativa continua, medida en escala de razón, codificada en años cumplidos al momento del evento en estudio

Sexo: variable nominal dicotómica, codificada como *HOMBRE*: 1; *MUJER*: 2

Diagnostico: variable nominal, codificada según sus características individuales así: *LLA PRECURSORES B*: 1; *LLA PRECUERSORES T*: 2; *LLA PRE B CON MARCADORES MIELOIDES*: 3

Fecha de diagnostico: variable nominal, codificada en mes y año del momento del diagnostico inicial.

Riesgo: riesgo establecido para leucemia linfoide aguda al diagnostico los cuales incluyen edad, citogenética, leucocitos al diagnostico, respuesta a la terapia de inducción, los cuales se ha visto brindar pronostico (5). Codificado como: *ESTANDAR*: 1; *ALTO*: 2

Cariotipo: variable nominal, el cual ha mostrado importancia en brindar pronostico y modificación del tratamiento (5), codificado como: *NORMAL*: 1; *PH+*: 2; *COMPLEJO*: 3; *SIN CRECIMIENTO*: 4; *NO DATOS*: 5; *(1:19)*: 6; *OTROS*: 7.

Quimioterapia empleada: variable nominal, en relación a los diferentes esquemas empleados. Codificada así: *Hiper-CVAD PAR*: 1; *Hiper-CVAD IMPAR*: 2; *FRALLE 93*: 3; *IDAFLAG*: 4; *GMALL*: 5; *POMP*: 6

1. HYPERCVAD

CICLO IMPAR:
1. CICLOFOSFAMIDA 300 MG/M2 EV EN 250 CC DE SSN EN 2 HORAS CADA 12 HORAS DIAS 1 AL 3
2. DOXORUBICINA 50 MG/M2 EV EN 250 CC DE SSN PARA PASAR EN 2 HORAS EL DIA 4.
3. VINCRISTINA 2 MG EV EN 100 CC DE SSN EN 1 HORA DIAS 4 Y 11
4. DEXAMETASONA 40 MG EV DIAS 1 AL 4 Y 11 AL 14
5. METOTREXATE INTRATECAL DIA 2, 15 MG
6. CITARABINA INTRATECAL DIA 7, 100 MG
7. PEGFILGRASTIM DIA 5

CICLO PAR
1. METOTREXATE 200 MG/M2 EV EN 250 CC DE SSN EN 2 HORAS Y 800 MG/M2 EN 500 CC DE SSN EN LAS RESTANTES 22 HORAS DIA 1
2. CITARABINA 3 G/M2 GR IV CADA 12 HORAS EN 250 CC DE SSN EN 2 HORAS LOS DIAS 2 Y 3 POR (4 DOSIS)
3. LEUCOVORIN 50 MG EV EN 100 CC DE SSN INICIALES Y LUEGO 25 MG CADA 6 HORAS POR 8 DOSIS DIAS 3 Y 4 INICIANDO 12 HORAS LUEGO DEL TERMINO DEL METOTREXATE
4. METOTREXATE 15 MG INTRATECAL DIA 2
5. CITARABINA 100 MG INTRATECAL DIA 7
6. ONDASETRON 24 MG IV DIA 1 A 5

Kantarjian H et al. J Clin Oncol 2000; 18

2. FRALLE 93:

INDUCCION:
Prednisona 60 mgs/m ² vía oral días 1 al 7
Prednisona 40 mgs/m ² vía oral días 8 al 21
Vincristina 1,5 mgs/m ² IV, días 8,15,22 y 29
L-Asparaginasa 10.000 U/m ² IV días 22,24,26,28,30,32
Daunorubicina: Respuesta a corticoides: Lenta 40 mgs/m ² IV, días 8,9,10 y 15 Rápida 40 mgs/m ² IV, días 8,15 y 22
Quimioterapia intratecal
Metotrexate 12 mgs días 1,8 y 15
Citarabina 70 mgs días 1,8 y 15

CONSOLIDACIÓN (2 SEMANAS DE TERMINADA LA INDUCCION)

Fase 1
Etopósido 150 mgs/m ² IV días 1,8 y 15 en 1000 cc de SSN en infusión de 2 horas
Citarabina 30 mgs/m ² SC cada 12 horas, días 1 y 2; 8 y 9; 15 y 16
Tioguanina 60 mgs/m ² vía oral, días 1 al 21
Pegfilgrastim 6 mgs/SC día 3
Quimioterapia intratecal
Metotrexate 12 mgs días 1 y 15
Citarabina 70 mgs días 1 y 15

Fase 2
Prednisona 40 mgs/m ² vía oral días 29 al 36
Vincristina 1,5 mgs/m ² IV, días 29 y 57
6 Mercaptopurina 50 mgs/m ² vía oral, días 29 al 50
Metotrexate 25 mgs/m ² vía oral días 29, 36 y 43
Quimioterapia intratecal
Metotrexate 12 mgs días 29 y 43
Citarabina 70 mgs días 29 y 43

INTENSIFICACIÓN 1 (1 SEMANA DESPUES DE LA CONSOLIDACION)

Fase 1
Dexametasona
10 mgs/m ² IV días 1 al 14
5 mgs/m ² IV días 15 al 20
4 mgs IV días 21 y 22
Vinblastina 10 mgs/m ² IV, días 1,8 y 15
Doxorubicina 25 mgs/m ² IV días 1,8 y 15
L-Asparaginasa 6000 U/m ² IM días 1, 3, 5, 8, 10 y 12

Quimioterapia intratecal
Metotrexate 12 mgs días 1 y 15
Citarabina 70 mgs días 1 y 15

Fase 2
Etopósido 150 mgs/m2 IV en 1000 cc de SSN en infusión de 2 horas, días 29, 36 y 43
Citarabina 30 mgs/m2 SC, cada 12 horas, días 29 y 30; 36 y 37; 43 y 44
Tioguanina 60 mgs/m2 vía oral días 29 al 49
Pegfilgrastim 6 mgs/SC día 31
Quimioterapia intratecal
Metotrexate 12 mgs días 29 y 43
Citarabina 70 mgs días 29 y 43

MANTENIMIENTO INTERMEDIO (2 SEMANAS DE FINALIZADO LA INTENSIFICACION 1)

Prednisona 40 mgs/m2 Vía oral días 1 al 8 y 29 al 36
Vincristina 1,5 mgs/m2 IV, días 1 y 29
6 mercaptopurina 50 mgs/m2 vía oral días 1 al 49
Metotrexate 25 mgs/m2 vía oral días 1, 8, 15, 22, 29 y 36
Radioterapia holoencefálica 18 Gy entre días 40 y 55
Quimioterapia intratecal
Metotrexate 12 mgs día 1
Citarabina 70 mgs día 1

INTENSIFICACIÓN 2 (1 SEMANA DESPUES DEL MANTENIMIENTO INTERMEDIO)

Fase 1
Prednisona 40 mgs/m2 vía oral días 1 al 14
Vinblastina 10 mgs/m2 IV, días 1,8 y 15
L-asparaginasa 6000 U/m2 IM días 1, 3, 5, 8, 10 y 12
Daunorubicina 30 mgs/m2 IV, días 1,8 y 15
Quimioterapia intratecal
Metotrexate 12 mgs día 1
Citarabina 70 mgs día 1

Fase 2
Etopósido 150 mgs/m ² IV en 1000 cc de SSN en infusión de 2 horas días 29 y 43
Citarabina 30 mgs/m ² SC cada 12 horas, días 29 y 30; 43 y 44
Tioguanina 60 mgs/m ² vía oral días 29 al 49
Pegfilgrastim 6 mgs SC día 31
Quimioterapia intratecal
Metotrexate 12 mgs día 29
Citarabina 70 mgs día 29

MANTENIMIENTO

Fase 1
Vincristina 1,5 mgs/m ² IV semanal por 6 semanas
Prednisona 40 mgs/m ² vía oral días 1 al 7 por 6 semanas, iniciando el día de administración de vincristina

Fase 2
6 mercaptopurina 50 mgs/m ² vía oral días 1 al 20 de cada mes por 18 meses, descansa una semana
Metotrexate 25 mgs/m ² vía oral, días 1, 8 y 15 de cada mes por 18 meses, descansa una semana
Quimioterapia intratecal
Metotrexate 12 mgs: meses 1, 6 y 12 de mantenimiento
Citarabina 70 mgs: meses 1, 6 y 12 de mantenimiento

ENCISO L. INSTITUTO NACIONAL DE CANDEROLOGIA, GRUPO DE LEUCEMIAS.

3. IDA – FLAG:

1. Fludarabina: 30 mgs/m ² IV en 30 minutos: días 1 al 4 ; 4 horas antes de citarabina
2. Citarabina: 2 gramos/m ² IV en infusión de 4 horas: días 1 al 4; 4 horas después de fludarabina
3. Idarrubicina: 10 mgs/m ² IV en infusión de 2 horas: días 1 al 3, INICIANDO 30 MINUTOS LUEGO DE TERMINAR LA CITARABINA
4. FILGRASTIM 300 mcgs SC días 1 al 4; 30 minutos antes de fludarabina, LUEGO: 300 mcgs SC cada 12 horas; desde el día 5 hasta RAN > 1500 por tres días consecutivos o > 5000 un solo día
5. TRIMETROPIM SULFA, FLUCONAZOL, ACICLOVIR

Pastore D et al. Ann Hematol 2003; 82:231

4. GMALL 04/89

INDUCCION

Fase I
Prednisolona 20 mg/m ² VO Dias 1-28
Vincristina 2 mg IV Dias 1, 8, 15, and 22
Daunorubicina 45 mg/m ² IV Dias 1, 8, 15, and 22
L-Asparaginasa 5,000 E/m ² IV Dias 15-28
Metotrexate 15 mg IT Dia 1
Fase II
Ciclofosfamida 650 mg/m ² IV Dias 29, 43 y 57
Citarabina 75 mg/m ² IV Dias 31-34, 38-41, 45-48, y 52-55
6-Mercaptopurina 60 mg/m ² VO Dias 29-57
Metotrexate 15 mg IT Dias 31, 38, 45, y 52

REINDUCCION

fase I
Prednisolona 20 mg/m ² VO Dias 1-28
Vincristina 2 mg IV Dias 1, 8, 15 y 22
Doxorubicina 25 mg/m ² IV Dias 1, 8, 15 y 22
Metotrexate 15 mg IT Dia 1
Citarabina 40 mg IT Dia 1
Dexametasona 4 mg IT Dia 1
Fase II
Ciclofosfamida 650 mg/m ² IV Dia 29
Citarabina 75 mg/m ² IV Dias 31-34 y 38-41
Tioguanina 60 mg/m ² VO Dias 29-42
Metotrexate 15 mg IT Dia 29
Citarabina 40 mg IT Dia 29 + Dexametasona 4 mg IT Dia 29

CICLOS DE CONSOLIDACION

<i>HD citarabina/mitoxantrona (semana 13)</i>
Citarabina 1 g/m ² IV Dias 1-4 (cada 12 horas)
Mitoxantrona 10 mg/m ² IV Dias 2-5

<i>HD metotrexate/L-asparaginasa (semanas 13, 15 y 17)</i>
HD-Metotrexate 1500 mg/m ² IV Dia 1
1/10 en 30 min y 9/10 en 23.5 hours
L-Asparaginasa 10,000 IU/m ² IV Dia 2

Teniposido/citarabina (semanas 31 y 35)
Teniposido 60 mg/m ² IV Dias 1-5
Citarabina 75 mg/m ² IV Dias 1-5

Blood, Vol 92, No 6 (September 15), 1998: pp 1898-1909

4. POMP

6-Mercaptopurina (6-MP) 50 mg/m ² vo dia x 2 años
Metotrexate (MTX) 20 mg/m ² vo semanal x 2 años
Vincristina 2 mg EV dia 1 del mes
Prednisona 100 mg vo dia los dias 1 al 5

Tipo de quimioterapia: variable nominal en relación a la fase del tratamiento.

Codificado como: *INDUCCION*: 1; *CONSOLIDACION*: 2; *RESCATE*: 3

Presencia de neutropenia febril: variable nominal dicotómica en relación a la aparición de neutropenia febril, definida en el marco teórico: codificada así: *NO*: 2;

SI: 1

Fecha de diagnostico: variable nominal, codificada en día, mes y año del momento del diagnostico inicial

Tiempo total de neutropenia: tiempo que gasta el paciente en lograr recuperación de neutrófilos > 500. Variable continua codificada en días.

Tiempo post quimioterapia: tiempo transcurrido entre la aplicación de la quimioterapia y la aparición de la neutropenia febril. Variable continua codificada en días.

Categoría de la neutropenia febril: variable nominal. clasificación obtenida según las características del proceso asociado a la neutropenia. Codificado así: *FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO (FOD): 1; INFECCION TEJIDOS BLANDOS: 2; NEUMONIA: 3; SEPSIS: 4; IVU: 5; GASTRO: 6; SINUSITIS AGUDA: 7.*

Cultivos: variable nominal. reporte final de laboratorio en relación al aislamiento microbiológico, codificado así *NEGATIVO: 1; K PNEUMONIAE: 2; E COLI: 3; S EPIDERMIDIS: 4; S. HAEMOLITICUS: 5; CHRYSEOBACTERIUM MENINGOSEPTICUM: 6; E. FAECALIS: 7; E. AUREUS RESISTENTE: 8; CANDIDA: 9; E. FAECIUM: 10; CANDIDA TROPICALIS: 11.*

Tratamiento inicial: variable nominal, en relación al uso de antibiótico de amplio espectro empleado como primera línea. Codificado así: *PIPERACILINA TAZOBACTAM: 1; CEFOPERAZONA SULBACTAM: 2; CEFEPIME: 3; MEROPENEM: 4*

Duración: variable continua, tiempo de uso del antibiótico empleado. Codificada en días.

Cambio del Tratamiento inicial: variable nominal, en relación al uso de antibiótico de amplio espectro empleado como segunda línea. Codificado así: *NO: 1; MEROPENEM: 2; PIPTAZ: 3; CEFOPERAZ: 4; LINEZOLID: 5*

Duración: variable continua, tiempo de uso del antibiótico empleado. Codificada en días.

Uso de vancomicina: variable nominal, en relación al uso del antibiótico mencionado, codificado así: *NO: 2; SI: 1*

Duración: variable continua, tiempo de uso del antibiótico empleado. Codificada en días

Uso de anfotericina: variable nominal, en relación al uso del antibiótico mencionado, codificado así: *NO*: 2; *SI*: 1

Duración: variable continua, tiempo de uso del antibiótico empleado. Codificada en días

Uso de voriconazol: variable nominal, en relación al uso del antimicótico mencionado, codificado así: *NO*: 2; *SI*: 1

Duración: variable continua, tiempo de uso del antimicótico empleado. Codificada en días

Realización de tomografía de tórax de alta resolución: variable nominal en asocio al empleo de esta técnica radiológica en búsqueda de compromiso Del parénquima pulmonar. Codificado según sus hallazgos así: *NO*: 1; *NODULO*: 2; *CONSOLIDACION*: 3; *HALO*: 4; *AIR CRESENT*: 5; *VIDRIO*: 6; *NORMAL*: 7.

Fibrobroncoscopia: variable nominal en relación al uso de esta técnica diagnóstica: codificada así: *NO*: 2; *SI*: 1

Galactomanano: variable nominal. En relación al uso de esta técnica. Codificado así: *NO*: 1; *NEGATIVO*: 2; *POSITIVO*: 3

Realización de Tomografía de senos para nasales: variable nominal en relación al uso de esta técnica diagnóstica. Codificada así: *NO*: 1; *ANORMAL*: 2; *NORMAL*:

3

Uso de unidad de cuidados intensivos: variable nominal. En asocio al empleo de este servicio altamente especializado con el fin de brindar apoyo vital avanzado a un paciente critico. Codificado así: *NO*: 2; *SI*: 1

Desenlace vital: variable nominal, en relación al estado vital al término del evento. codificada así: *MUERTO*: 2; *VIVO*: 1

Causa De Muerte: variable nominal, complicación severa anotada como causa final de muerte. Codificada así: *INSUFICIENCIA RESP*: 1; *SHOCK SEPTICO*: 2; *SANGRADO MAYOR*: 3

6.4. RECOLECCIÓN DE LOS DATOS:

Se obtuvieron los datos de todos los casos de leucemia linfóide aguda, confirmados y manejados en la unidad hematología del Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo de enero de 2008 hasta diciembre de 2008, mediante la revisión sistemática de las historias clínicas disponibles en la institución, además de confirmación de los datos con reportes de laboratorio. El diligenciamiento del formato estuvo a cargo del investigador principal; para tal efecto se dispuso de un formato previamente diseñado y estandarizado exclusivamente para el estudio, llamado instrumento de recolección de datos donde figuraban las variables y características a medir.

Todos los datos del estudio se digitaron en formato de MICROSOFT EXCEL 2007 de forma independiente y por duplicado; las 2 bases de datos resultantes se compararon a fin de detectar errores de digitación. Los errores detectados se corrigieron volviendo a la fuente original de los datos. Una vez establecida la consistencia de los datos, las bases de datos se consideraron como finales y se preservaron en medio magnéticos por triplicado, estas bases no fueron modificadas y se utilizaron para el análisis de los datos.

6.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS:

Se hizo en una base de datos en formato de MICROSOFT EXCEL 2007, y posteriormente analizados usando el software estadístico SPSS 15.0 y STATA 9.0

Inicialmente se realizó un análisis univariado utilizando medidas de frecuencia y de tendencia central, promedios para variables continuas y proporciones o porcentajes para variables nominales o categóricas; posteriormente se realizó un análisis bi variado en el cual se buscó la asociación entre la presencia de neutropenia febril y las diferentes variables.

Para buscar posibles asociaciones entre la aparición de neutropenia febril y las diferentes variables del estudio se dicotomizaron las variables continuas como la edad (mayor o menor de 30 años); el diagnóstico de leucemia linfocítica aguda de fenotipo B vs otras.

En cuanto a las otras variables tomamos riesgo estándar vs alto; cariotipo normal vs otros; fase de inducción y consolidación vs rescate. así como las variables nominales para luego compararlas con la presentación de neutropenia febril buscando asociaciones entre la variable dependiente y los demás factores de estudio en nuestra población.

Aquellas variables que mostraron un valor $p < 0.2$ fueron incluidas en el análisis multivariable de regresión logística. Los resultados se expresaron como OR (riesgo relativo indirecto) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. El análisis de regresión logística se hizo con el fin de investigar los factores asociados con la presencia o no de neutropenia febril, inicialmente incluyendo todas las variables con valor de p menor de 0.20 y luego ajustado con las variables más fuertemente asociadas con la aparición de neutropenia febril que hayan mostrado valor de p significativo.

7. ASPECTOS ÉTICOS:

Durante el estudio se tuvieron en cuenta los principios de autonomía, beneficencia y justicia redactados en el informe de Belmont. Dadas las características del estudio no se obtuvo el consentimiento informado por escrito, sólo el consentimiento verbal.

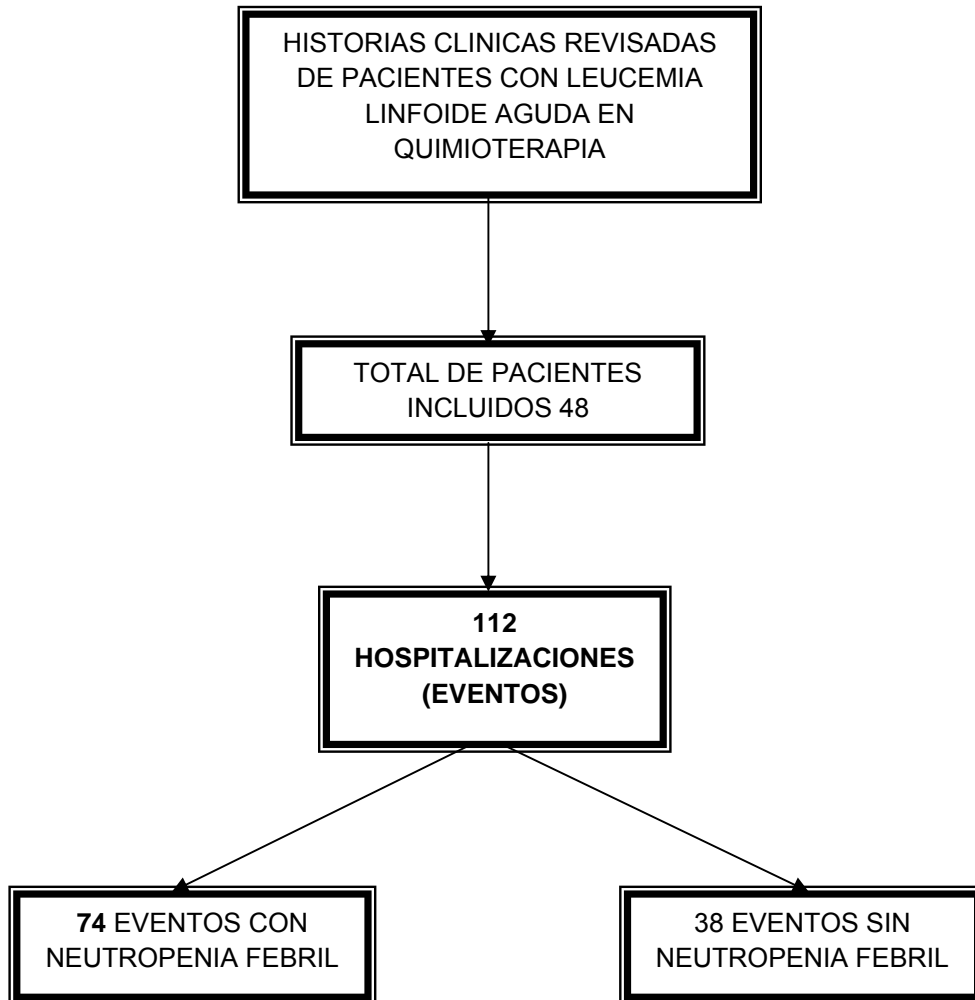
Además se acoge a la ley Colombiana expresada la resolución del ministerio de salud N° 008430 DE 1993 (4 DE OCTUBRE DE 1993) artículo 11 clasificada como investigación sin riesgo.

Los datos recolectados de los pacientes se mantienen en estricto secreto siendo utilizados para el fin de este estudio, además los nombres de los pacientes son conocidos por los autores del proyecto y sus datos fueron identificados mediante una secuencia numérica conocida.

8. RESULTADOS

Entre el 1 de Enero 2008 y el 31 de Diciembre de 2008 fueron atendidos en el servicio de Hematología área de hospitalización del Instituto Nacional de Cancerología un total de 48 pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda; los cuales significaron 112 hospitalizaciones (las cuales llamaremos eventos) para aplicación de poliquimioterapia de alto riesgo; de este total se revisaron la totalidad de las historias clínicas, cumpliendo con los criterios de inclusión obteniéndose la información completa. Grafica 1.

Grafica 1. ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO.



8.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACION:

En el periodo analizado se evidencian un total de 48 pacientes con diagnostico de leucemia linfoide aguda, los cuales aportan un total de 112 eventos; se analizan las principales características asociadas al diagnostico oncológico así: promedio de edad de 30 años (rango entre 16 y 76 años y una desviación estándar de 14.59 años). Con un predominio de mujeres con el 58.3% (28 pacientes). Tabla 1.

El fenotipo diagnostico de leucemia linfoide aguda más común es el de precursores B con un 85.4% (41 pacientes); seguido de leucemia linfoide aguda de precursores B con expresión de marcadores mieloides en un 12.5% (6 pacientes) y solo la presencia de 1 caso con diagnostico de leucemia linfoide aguda de precursores T.

El 81.3% (39 pacientes) correspondían al riesgo alto y el restante 18.8% (9 pacientes) al riesgo estándar.

El cariotipo normal se encontró en 35.4% (17 pacientes); presencia de cromosoma Philadelphia en 10.4% (5 pacientes); traslocación t(1;19) 2.1% (1 paciente); cariotipo complejo en un 8.3% (4 pacientes); sin crecimiento 18.8% (9 pacientes); otros 8.3% (4 pacientes) y sin datos 16.7% (8 pacientes).

Tabla 1. Características generales de la población total.

CARACTERISTICAS	Pacientes: 48	Porcentaje %
EDAD	30 AÑOS	
SEXO		
MASCULINO	20	41.7%
FEMENINO	28	58.3%
DIAGNOSTICO		
LLA B	41	85.4%
LLA T	1	2.1%
LLA B MARCADOR MIELOIDE	6	12.5%
RIESGO		
ESTANDAR	9	18.8%
ALTO	39	81.3%
CARIOTIPO		
NORMAL	17	35.4%
PHILADELPHIA	5	10.4%
COMPLEJO	4	8.3%
SIN CRECIMIENTO	9	18.8%
NO DATOS	8	16.7%
t(1;19)	1	2.1%
OTROS	4	8.3%

8.1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS EVENTOS POR SUBGRUPOS

Del grupo total de eventos documentados, 33.9% no presentaron neutropenia febril, se decide entonces analizarlos comparativamente con el grupo que presentó esta complicación con el fin de lograr identificar posibles factores de riesgo en estos pacientes. Tabla 2.

Encontramos en el grupo de pacientes con neutropenia febril un promedio de edad de 29.8 años (mínimo de 16 y un máximo de 76 años, desviación estándar de 12.8); El grupo sin neutropenia tenía un promedio de edad de 32.5 años (mínimo de 17 y máximo de 56 años, desviación estándar de 12.9 años).

El grupo de neutropenia febril tiene un predominio femenino con un 64.86% (48 eventos) comparado con un 42.11% (16 eventos) de mujeres sin neutropenia febril.

En el grupo de pacientes con neutropenia febril encontramos un 77.03% (57 eventos) con leucemia linfocítica aguda B; un 1.35% (1 evento) para fenotipo T y el restante 21.62% (16 eventos) para el fenotipo B con marcadores mieloides. En el grupo sin neutropenia encontramos similares valores con un 89.47% (34 eventos) con leucemia linfocítica aguda B y 10.53% (4 eventos) para el fenotipo B con marcadores mieloides.

Tabla 2. Características generales de los eventos por subgrupos.

CARACTERISTICAS	NEUTROPENIA FEBRIL (74)	NEUTROPENIA (38)
EDAD	29.8 AÑOS	32.5 AÑOS
SEXO		
MASCULINO	(26) 35.14%	(22) 57.89%
FEMENINO	(48) 64.86%	(16) 42.11%
DIAGNOSTICO		
LLA B	(57) 77.03%	(34) 89.47%
LLA T	(1) 1.35%	
LLA B MARCADOR MIELOIDE	(16) 21.62%	(4) 10.53%
RIESGO		
ESTANDAR	(16) 21.62%	(16) 42.11%
ALTO	(58) 78.38%	(22) 57.89%
TIPO DE QUIMIOTERAPIA		
HyperCVAD PAR	(24) 32.43%	(4) 10.53%
HyperCVAD IMPAR	(21) 28.38%	(20) 52.63%
FRALLE 93	(6) 8.11%	(9) 23.68%
IDA-FLAG	(13) 16.22%	-
GMALL	(4) 5.41%	(3) 7.89%
POMP	(6) 8.10%	(2) 5.26%
FASE DE QUIMIOTERAPIA		
INDUCCION	(18) 24.32%	(12) 31.58%
CONSOLIDACION	(45) 60.81%	(24) 63.16%
RESCATE	(11) 14.86%	(2) 5.26%

Para la categoría de riesgo de leucemia aguda encontramos en los pacientes con neutropenia febril un 78.38% (58 eventos) en el grupo alto riesgo y 21.62 % (16 eventos) en riesgo estándar. En el grupo sin neutropenia 57.89 % (22 eventos) alto riesgo y el restante 42.11% (16 eventos) en riesgo estándar.

Pudimos encontrar en el grupo de neutropenia febril que las quimioterapias más implicados en su orden son: HyperCVAD par con un 32.43% (24 eventos), ciclo HyperCVAD impar 28.38% (21 eventos) y la totalidad de los pacientes manejados con el esquema IDA-FLAG con un 16.22% (13 casos).

La fase de consolidación presente en 60.81% (45 eventos); seguido de 24.32% (18 eventos) en fase de inducción y un 14.86% (11 eventos) para la fase de rescate.

8.1.2 CARACTERISTICAS DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

Del total de eventos analizados se documento neutropenia febril en 66.1% (74 eventos) y el restante 33.9% (38 eventos) curso sin complicaciones. Tabla 3.

Los pacientes con neutropenia febril tenían un promedio de 11.62 días de duración con conteo de Neutrófilos menor a 500 por mm³ (mínimo de 2 y un máximo de 39 días, desviación estándar de 6.2 días); el promedio de la aparición de la neutropenia fue de 8.26 días (mínimo de 0 y un máximo de 32 días, desviación estándar de 6.7 días).

Para la categoría de neutropenia febril 75.7% (56 eventos) corresponde a fiebre de origen desconocido; 10.8% (8 eventos) con infección de tejidos blandos; 9.5% (7 eventos) infección de vías urinarias; 2.7% (2 eventos) foco gastrointestinal y 1.4% (1 evento) sinusitis aguda.

En cuanto al aislamiento microbiológico 62.2% (46 eventos) fue negativo; 14.9% (11 eventos) *K. pneumoniae*; 6.8% (5 eventos) *E. coli*; 5.4% (4 eventos) *S. epidermidis*; 2.7% (2 eventos) *S. Haemoliticus*; 1.4% (1 evento) *Chyseeobacterium meningosepticum*. El restante de los casos con *E. faecalis*; *E. aureus* metilino resistente; *Candida SP*; *E. faecium* y *Candida tropicalis* con un 1.4% (1 evento) para cada unas de ellas.

Tabla 3. Características de la neutropenia febril en la población estudiada

CARACTERISTICAS	FRECUENCIA (Eventos)	PORCENTAJE (%)
CATEGORIA		
FOD	56	75.7
INFECCION DE TEJ BLANDOS	8	
INFECCION DE VIAS URINARIAS	7	10.8
GASTROINTESTINAL	2	
SINUSITIS	1	9.5
		2.7
		1.4
CULTIVOS		
NEGATIVO	46	62.2
K. pneumoniae	11	14.9
E. coli	5	6.8
S. epidermidis	4	5.4
S. haemolyticus	2	2.7
C. meningosepticum	1	1.4
E. faecalis	1	1.4
E. aureus MDR	1	1.4
Candida SP	1	1.4
E. faecium	1	1.4
C. tropicalis	1	1.4
TRATAMIENTO INICIAL		
PIPERACILINA TAZOBACTAM	41	55.4
CEFOPERAZONA SULBACTAM	21	28.4
CEFEPIME	10	13.5
MEROPENEM	2	2.7
CAMBIO DE ANTIBIOTICO		
NO	49	66.2
MEROPENEM	23	31.1
PIPERACILINA TAZOBACTAM	1	1.4
LINEZOLID	1	1.4
USO VANCOMICINA		
SI	39	52.7
NO	35	47.3
USO ANFOTERICINA		
SI	19	25.7
NO	55	74.3
USO VORICONAZOL		
SI	8	10.8
NO	66	89.2

CARACTERISTICAS	FRECUENCIA (Eventos)	PORCENTAJE (%)
TACAR		
NO EMPLEADO	53	71.6
NODULO	12	16.2
CONSOLIDACION	1	1.4
NORMAL	8	10.8
FIBROBRONCOSCOPIA		
SI	1	1.4
NO	73	98.6
GALACTOMANANO		
NO USADO	66	89.2
NEGATIVO	8	10.8
POSITIVO	0	0
TAC SPN		
NO USADO	69	93.2
ANORMAL	4	5.4
NORMAL	1	1.4
NECESIDAD UCI		
SI	4	5.4
NO	70	94.6
DESENLACE FINAL		
VIVO	63	85.1
MUERTO	11	14.9
CAUSA DE MUERTE		
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	5	45.4
SHOCK SEPTICO	6	54.5

La terapia empírica empleada como primera línea se distribuyó así: Piperacilina Tazobactam 55.4% (41 eventos); Cefoperazona Sulbactam 28.4% (21 eventos); Cefepime 13.5% (10 eventos); Meropenem 2.7% (2 eventos). La duración promedio del tratamiento empírico inicial fue de 7.78 días (mínimo de 2 días y máximo 21 días, desviación estándar de 4.02 días).

No se requiere cambio de antibioticoterapia en 66.2% (49 eventos); en el restante se empleo Meropenem 31.1% (23 eventos); Piperacilina Tazobactam: 1.4% (1 evento) y Linezolid 1.4% (1 evento). Con una duración del segundo tratamiento de 11.08 días (mínimo de 2 y máximo 24 días, desviación estándar de 6.73 días).

Es necesario el uso de vancomicina en 52.7% (39 eventos) con una duración promedio de 8.92 días (mínimo de 2 días y máximo 20 días, desviación estándar de 4.28 días).

En cuanto al uso de anfotericina B fue necesario asociarla a la terapia antimicrobiana inicial en un 25.7% (19 eventos), con una dosis promedio de 610 mg acumulados (mínimo de 50 mg y un máximo 1100 mg, desviación estándar de 356.90 mg).

Se uso Voriconazol en 10.8% (8 eventos) con una media de duración de la terapia de 15.63 días (mínimo 2 y máximo 45 días, desviación estándar de 13.38 días)

En cuanto al uso de imaginología y otras herramientas necesarias para el diagnostico complementario; la Tomografía de tórax de alta resolución se empleo en 21 eventos, de los cuales el resultado fue evidencia de nódulos en 16.2% (12 eventos); consolidación en 1.4% (1 evento) y 8 eventos reportado como normal. En los restantes 53 eventos (71.6%) no se uso esta herramienta.

La fibrobroncoscopia fue empleada en 2.7% (2 casos) sin evidencia de alteraciones.

El uso del galactomanano fue de 7.1% (8 eventos) con reportes negativos, en el restante 89.2% de los casos de neutropenia febril no se empleo.

En cuanto al uso de tomografía de senos para nasales encontramos el empleo en 5 casos con reporte anormal en 5.4% (4 casos) y normal en 1.4% (1 caso); los restantes 93.2% (69 casos) no fue necesario su uso.

Solo el 5.4% (4 eventos) requirió uso de la Unidad de cuidados intensivos por complicaciones varias. De estos el 75 % (3 eventos) mueren como consecuencia de shock séptico.

Cuando se analiza la mortalidad total de la población encontramos que de los 112 eventos, un 11.6% (13 eventos) fallecen por diversas causas, entre las cuales están la insuficiencia respiratoria aguda 46.2% (6 eventos); Shock séptico 46.2% (6 eventos) y sangrado mayor en 7.7% (1 evento).

Al analizar la neutropenia dependiendo del tiempo de duración: encontramos: ver tabla 4.

La neutropenia mayor de 10 días estaba asociada principalmente al uso de esquema de quimioterapia IDA-FLAG con un 92.3% del total de ciclos administrados, seguido por HyperCVAD par con 76.1%; HyperCVAD impar 54.1%, y FRALLE 93, con un 83.5%.

El aislamiento microbiológico estaba más asociado a la presencia de neutropenia mayor a 10 días.

Se observa en el grupo de neutropenia prolongada mayor porcentaje de cambio de antibiótico, así mismo como el uso de vancomicina (76.9%), anfotericina (89.4%) y voriconazol (87.5%).

En cuanto a la necesidad de unidad de cuidados intensivos no observamos diferencias entre estos grupos.

La muerte fue más frecuente en el grupo de neutropenia prolongada con un 63.6% vs un 36.6% para la neutropenia menor de 10 días.

Tabla 4. Características de la neutropenia febril según la duración < de 10 días vs 10 días y más.

CARACTERISTICAS	<10 días (24)%	10 días y mas (50)%	Total
TIPO DE QUMIOTERAPIA			
HyperCVAD PAR	(5)23.80%	(16)76.19%	21
HyperCVAD IMPAR	(11)45.83%	(13)54.16%	24
FRALLE 93	(1)16.66%	(5)83.33%	6
IDA-FLAG	(1)7.69%	(12)92.3%	13
GMALL	(2)50%	(2)50%	4
POMP	(4)66.6%	(2)33.33%	6
CATEGORIA			
FOD	(18)32.14%	(38)67.85%	56
INFECCION DE TEJ BLANDOS	(3)37.5%	(5)62.5%	8
INFECCION DE VIAS URINARIAS	(2)28.5%	(5)71.5%	7
GASTROINTESTINAL	(1)50%	(1)50%	2
SINUSITIS	(0)0%	(1)100%	1
CULTIVOS			
NEGATIVO	(17)36.95%	(29)63.05%	46
K. pneumoniae	(5)45.45%	(6)54.55%	11
E. coli	(2)40%	(3)60%	5
S. epidermidis	(0)	(4)100%	4
S. haemoliticus	(0)	(2)100%	2
C. meningosepticum	(0)	(1)100%	1
E. faecalis	(0)	(1)100%	1
E. aureus MDR	(0)	(1)100%	1
Candida SP	(0)	(1)100%	1
E. faecium	(0)	(1)100%	1
C. tropicalis	(0)	(1)100%	1
CAMBIO DE ANTIBIOTICO			
NO	(18)36.73%	(31)63.26%	49
MEROPENEM	(5)21.73%	(18)78.26%	23
PIPERACILINA TAZOBACTAM	(1)100%	(0)	1
LINEZOLID	(0)	(1)100%	1
USO VANCOMICINA			
SI	(9)23.07%	(30)76.92%	39
NO	(15)42.85%	(20)57.14%	35
USO ANFOTERICINA			
SI	(2)10.52%	(17)89.47%	19
NO	(22)40%	(33)60%	55
USO VORICONAZOL			
SI	(1)12.5%	(7)87.5%	8
NO	(23)34.84%	(43)65.15%	66
NECESIDAD UCI			
SI	(2)50%	(2)50%	4
NO	(22)31.42%	(48)68.57%	70
DESENLACE FINAL			
VIVO	(20)31.74%	(43)68.25%	63
MUERTO	(4)36.36%	(7)63.63%	11

Al analizar la neutropenia como de aparición temprana (primeros 5 días) vs 6 días o más encontramos: ver tabla 5.

La neutropenia de aparición temprana está asociada principalmente al uso de esquema de quimioterapia IDA-FLAG con un 53.84% y llamativamente la totalidad del esquema POPM, debido posiblemente a que este esquema es ambulatorio y los ingresos son secundarios a neutropenia febril. En los restantes esquemas no hay diferencias.

La infección de vías urinarias se presenta con mayor frecuencia en este grupo.

Se observa en el grupo de neutropenia temprana mayor porcentaje de cambio de antibiótico, así mismo como el uso de anfotericina (57.89%) y voriconazol (75%). No hubo diferencia en el uso de vancomicina.

Ningún evento con neutropenia temprana requirió UCI. Sin embargo la muerte se presenta más frecuentemente en este grupo con 54.54%.

Tabla 5. Características de la neutropenia febril según la aparición de neutropenia temprana (5 primeros días) y 6 o más días.

CARACTERISTICAS	Hasta 5 días (27)%	6 días y mas (47)%	Total
TIPO DE QUMIOTERAPIA			
HyperCVAD PAR	(10)47.61%	(11)52.38%	21
HyperCVAD IMPAR	(3)12.5%	(21)87.5%	24
FRALLE 93	(1)16.66%	(5)83.33%	6
IDA-FLAG	(7)53.84%	(6)46.15%	13
GMALL	(0)	(4)100%	4
POMP	(6)100%	(0)	6
CATEGORIA			
FOD	(21)37.5%	(35)62.5%	56
INFECCION DE TEJ BLANDOS	(1)12.5%	(7)87.5%	8
INFECCION DE VIAS URINARIAS	(5)71.42%	(2)28.57%	7
GASTROINTESTINAL	(0)	(2)100%	2
SINUSITIS	(0)	(1)100%	1
CULTIVOS			
NEGATIVO	(18)39.13%	(28)63.05%	46
K. pneumoniae	(3)60%	(8)54.55%	11
E. coli	(2)40%	(3)60%	5
S. epidermidis	(1)25%	(3)100%	4
S. haemoliticus	(1)50%	(1)100%	2
C. meningosepticum	(1)100%	(0)	1
E. faecalis	(0)	(1)100%	1
E. aureus MDR	(0)	(1)100%	1
Candida SP	(1)100%	(0)	1
E. faecium	(0)	(1)100%	1
C. tropicalis	(0)	(1)100%	1
CAMBIO DE ANTIBIOTICO			
NO	(11)22.44%	(38)77.55%	49
MEROPENEM	(15)65.21%	(8)34.78%	23
PIPERACILINA TAZOBACTAM	(1)100%	(0)	1
LINEZOLID	(0)	(1)100%	1
USO VANCOMICINA			
SI	(17)43.58%	(22)56.41%	39
NO	(10)28.57%	(25)71.42%	35
USO ANFOTERICINA			
SI	(11)57.89%	(8)42.10%	19
NO	(16)29.09%	(39)70.90%	55
USO VORICONAZOL			
SI	(6)75%	(2)25%	8
NO	(21)31.81%	(45)68.18%	66
NECESIDAD UCI			
SI	(0)	(4)100%	4
NO	(27)38.57%	(43)61.42%	70
DESENLACE FINAL			
VIVO	(21)33.33%	(42)66.66%	63
MUERTO	(6)54.54%	(5)45.45%	11

8.2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PACIENTES CON APARICION DE NEUTROPENIA FEBRIL.

8.2.1 Análisis bi-variado y Análisis multivariado

Al realizar los análisis de regresión logística se encontró que existe una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de neutropenia febril y la categoría de alto riesgo, mostrando un OR de 3.682 con IC: 1.403 – 9.662 con un valor de $p=0.008$. Tabla 6 y 7.

No encontramos asociación entre las variables analizadas como edad (mayor o menor de 30 años), el sexo, el fenotipo diagnóstico; y la fase de aplicación de quimioterapia con la aparición de neutropenia febril en esta población analizada.

Tabla 6. Análisis bi-variado principales variables estudiadas

CARACTERISTICAS	NEUTROPENIA n=(74)	NO NEUTROPENIA n=(38)	p
EDAD			0.06
< DE 30 AÑOS	(52) 70.27%	(20) 52.63%	
> o = A 31 AÑOS	(22) 29.72%	(18) 47.36%	
SEXO			0.02
MASCULINO	(26) 35.13%	(22) 57.89%	
FEMENINO	(48) 64.86%	(16) 42.10%	
DIAGNOSTICO			0.11
LLA B	(57) 77.02%	(34) 89.47%	
LLA OTROS	(17) 22.97%	(4) 10.52%	
RIESGO			0.02
ESTANDAR	(16) 21.62%	(16) 42.10%	
ALTO	(58) 78.37%	(22) 57.89%	
CARIOTIPO			0.70
NORMAL	(24) 32.43%	(11) 28.94%	
OTROS	(50) 67.56%	(27) 71.05%	
FASE DE QUIMIOERAPIA			0.13
INDUCCION			
CONSOLIDACION	(63) 85.13%	(36) 94.73%	
RESCATE	(11) 16.86%	(2) 5.26%	

Tabla 7. OR para diferentes factores asociados a neutropenia febril en la población a estudio.

variable	OR	Intervalo de confianza de 95%	Valor de p
Edad (menores de 30 años)	0.44	0.183 – 1.095	0.078
Sexo (Hombre)	2.18	0.916 – 5.233	0.780
Diagnostico (LLA B)	2.12	0.890– 11.713	0.075
Riesgo (Alto)	3.68	1.403 – 9.662	0.008
Fase (Inducción - consolidación)	2.44	0.470 – 12.559	0.283

9. DISCUSION

La neutropenia febril, constituye una situación clínica potencialmente grave, la cual requiere de una rápida identificación, un manejo protocolizado y controlado y un tratamiento antibiótico adecuado y precoz.

En este estudio encontramos para la leucemia linfocítica aguda un promedio de edad de 30 años, con un ligero predominio en mujeres. Es importante anotar que más del 70% de estos casos se clasificaron como riesgo alto.

Un 60% de los casos ingresa para consolidación, el restante asiste para inducción o rescate. De estos, el esquema más usado corresponde al HyperCVAD, en más del 60% de los pacientes.

De los pacientes que fueron sometidos a quimioterapia de alto riesgo encontramos que 66.1% presenta neutropenia febril y el restante cursa sin complicaciones.

Logramos evidenciar en este estudio que las quimioterapias más relacionadas a la presencia de neutropenia profunda febril son el esquema HyperCVAD par, seguido del impar y la totalidad de los pacientes bajo el esquema IDA-FLAG.

La intensidad y duración de la neutropenia constituye el principal factor de riesgo para la adquisición de infecciones bacterianas y por hongos²⁷; La duración promedio de neutropenia en los pacientes que cursaron con neutropenia febril fue

de 11.62 días, lo cual se ha reportado incansablemente en la literatura como un factor de riesgo importante para dicha complicación. En las neutropenias de aparición temprana es necesario el uso de antimicóticos en casi el 60% de los casos.

Aproximadamente en 1/3 de los pacientes que desarrolla neutropenia febril se logra documentar germen causal. En las guías alemanas para el manejo de la neutropenia febril²⁸, anotan los principales patógenos aislados, siendo las bacterias gram positivas (staphylococco Coagulasa-negativo: Staphylococcus aureus, Staphylococcus aureus, Streptococcus spp, Enterococcus faecalis/faecium y Corynebacterium spp); bacterias gram negativas (E. coli, Enterobacter spp, Klebsiella spp, Proteus spp; Pseudomona aeruginosa, Salmonella spp; Haemophilus influenzae, Acinetobacter spp, Stenotrophomonas maltophilia y Citrobacter spp); anaerobios (Clostridium difficile, Bacteroides spp, Fusobacterium spp, Propionibacterium spp) y hongos (Candida spp. Mucor spp, Aspergillus spp). En nuestro estudio encontramos ciertas similitudes con lo reportado en la literatura encontrando también que en solo 1/3 de los pacientes se logro aislamiento microbiológico; siendo en orden de prevalencia K. pneumoniae; E. coli; S. epidermidis; S. Haemoliticus; Chysebacterium meningosepticum y en último lugar E. faecalis; E. aureus meticilino resistente; Candida SP; E. faecium y Candida tropicalis. Al comparar estos resultados con el estudio previo llevado en nuestra institución en los años 2001 y 2002 en donde, dadas las limitaciones logísticas institucionales, en ninguno de los pacientes con fiebre de origen desconocido o

neutropenia febril prolongada se encontró germen causal⁴, mostrando la mejoría en el diagnóstico y manejo de esta complicación.

Para nuestra institución el manejo antimicrobiano fue suministrado, siguiendo las pautas internacionales. La terapia empírica de primera línea corresponde a Piperacilina tazobactam, con una duración promedio de 7 días; siendo este agente único en el 66.2% de los casos; en los restantes es necesario el cambio. La vancomicina se usó en más de la mitad de los casos, con un promedio de uso de 9 días. El uso de antimicóticos fue necesario para un 25% de los eventos. En cuanto al uso de voriconazol, por sospecha de infección por aspergillus fue necesario en solo 10% de los casos.

La mortalidad por neutropenia febril en nuestra institución fue de 11.6%. Siendo baja, para los estándares internacionales.

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de neutropenia febril y la leucemia linfocítica aguda de alto riesgo. OR de 3.682 (IC: 1.403 – 9.662, $p=0.008$), no siendo evidente para las otras variables analizadas.

10. CONCLUSIONES

1. La leucemia linfoide aguda es una enfermedad prevalente en nuestro medio, la cual requiere de uso de quimioterapia de inducción y consolidación de alto riesgo, conllevando a riesgos inherentes como la neutropenia febril.
2. Los pacientes clasificados como leucemia linfoide aguda de alto riesgo, aquellos que ingresan para aplicación de quimioterapia HyperCVAD e IDA-FLAG tienen un riesgo aumentado para la presencia de neutropenia febril. Debiendo alertar al clínico para seguimiento e inicio de manejo temprano y soporte adecuado.
3. Tanto el estudio microbiológico como la terapia empírica empleada en nuestra institución están de la mano de los estándares internacionales, debiendo garantizar la continuidad de los mismos.

4. En la neutropenia mayor de 10 días encontramos mayor posibilidad de aislamiento microbiológico, de igual forma requiere con frecuencia cambio de antibiótico y adición de vancomicina y uso de antimicóticos.

5. En el grupo de pacientes con neutropenia de aparición temprana encontramos que la infección de vías urinarias se presenta con mayor frecuencia, de igual forma requiere cambio frecuente de antibiótico y mayor uso de antimicóticos. La muerte se presenta más frecuentemente en este grupo con más del 50% de los eventos.

6. Existe una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de neutropenia febril y la leucemia linfocítica aguda de alto riesgo. OR de 3.682 (IC: 1.403 – 9.662, $p=0.008$), no siendo evidente para las otras variables analizadas.

7. La mortalidad por neutropenia febril encontrada es de 11.6%. Siendo baja, para los estándares internacionales.

11. REFERENCIAS

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-340
2. Curtin JA, Marshall BD Jr: Use of antibiotics in cancer and leukemia. *J Chronic Dis* 1962; 15:713-718
3. Cortes J, Cuervo S, Arrollo P, Quevedo R. hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol* 2003; 7(4):5-11.
4. Combariza J, et al. Supervivencia en adultos con leucemia linfoide aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el instituto nacional de cancerología (Colombia), entre enero de 2001 y junio de 2005. *Rev Colomb Cancerol* 2007; 11(2):92-100.
5. Enciso L, et al. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Rev Colomb Cancerol* 2006;10(1):7-35

6. Malik I, Hussain M and Yousuf H. Clinical Characteristics and Therapeutic Outcome of Patients with Febrile Neutropenia who Present in Shock: Need for Better Strategies. *Journal of Infection* 2001; 42: 120–125
7. Bal A, Gould M. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 29: 501–509
8. Battleman, D., Callahan, M., Thaler, H. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*, 2002: 162, 682-688.
9. Corey A, Snyder S. Antibiotics in 30 Minutes or Less for Febrile Neutropenic Patients: A Quality Control Measure in a New Hospital. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2008; 25 (4): 208-212
10. Torres HA, Bodey GP, Rolston KVI, Kantarjian HM, Raad II, Kontoyiannis DP. Infections in Patients with Aplastic Anemia: Experience at a Tertiary Care Cancer Center. *Cancer* 2003; 98(1):86-93.
11. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of

antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):730-51.

12. Pizzo PA. The compromised host. In: Goldman L, Bennett JC, eds. *Cecil textbook of medicine*. 21st ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2000:1569-1581.

13. Kinnunen U, Syrjala H, Koskela M, Kujala P, Koistinen P. Continuous-monitoring blood culture screening system improves the detection of bacteremia in neutropenic patients. *Scan J Infect Dis* 1996;28:287-92.

14. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.

15. Pizzo, PA. Fever in Immunocompromised Patients. *N Engl J Med*. 1999;341(12): 893-900.

16. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15(4):377-82.

17. Gurwith MJ, Brunton JL, Lank BA, Ronald AR, Harding GKM. Granulocytopenia in hospitalized patients. Prognostic factors and etiology of fever. *Am J Med* 1978;64:121-6.

18. Rintala E. Incidence and clinical significance of positive blood culture in febrile episodes of patients with hematological malignancies. *Scan J Infect Dis* 1994;26:77 -84.
19. Rolston K. Expanding the options for risk-bases therapy in febrile neutropenia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:411-416.
20. Guía de aspergilosis. Grupo de Hematología. Hospital Universitario Clínica San Rafael. Bogota 2009.
- 21 .Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller C, Ha CS, Keating MJ, Murphy S, Freireich EJ. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):547-61.
- 22 .Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, et al. Results of the vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in adults with standard and high risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:994.
23. Kantarjian HM, Thomas D, O'Brien S, Cortes J. Long-term Follow-Up results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin and

Dexametasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer* 2004;101(12): 2788-2800.

24. Boissel, N, Auderc, MF, Lheritier V y colaboradores. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults. Comparison of the french FRALLE-93 and LALA-94 trials. *Journal Clin Oncol*; 2003;21:774-80.

25. Ludwig W, et al. Immunophenotypic and Genotypic Features, Clinical Characteristics, and Treatment Outcome of Adult Pro-B Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the German Multicenter Trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood*, 1998; 92: 1898-1909

26. Pastore D et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia: single-center experience. *Ann Hematol* 2003; 82:231

27. Campana F; Vallejos CS; Flores C. Factores pronósticos para desarrollar neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia. *Acta cancerol*; 31(1):64-69, mayo 2002.

28. Link H, Bohme A, Cornely O. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. *Ann Hematol* 2003; 82 (Suppl 2):S105–S117

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCION

**CARACTERIZACION DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA DE ALTO
RIESGO, ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
DESDE 1 DE ENERO AL 31 DE DICIEMBRE DE 2008**

INSTRUMENTO DE RECOLECCION

I. GENERAL

nombre _____ edad _____ sexo _____

Diagnostico oncológico _____ fecha _____

Riesgo _____ cariotipo _____

quimioterapia _____ inducción _____ consolidación _____ ciclo _____

rescate _____

II. NEUTROPENIA SI ___ NO ___

Fecha _____ tiempo de neu<500 _____ tiempo post QXT _____

Categoría _____

Cultivos _____

Tratamiento _____ duracion _____

Cambio de antibiotico _____

Vancomicina _____ días _____ anfo _____ dosis _____ vori _____ días _____

Sospecha de IMI:

TACAR: nódulos _____ consolidación _____ halo _____ air crescent _____ vidrio _____ normal _____

Fibroroncoscopia _____

Galactomanano _____

TAC SPN _____

Otros _____

III. DESCENLACE

UCI _____ días _____ complicación _____

Vivo _____ muerto _____ causa de muerte _____