



Neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010*

Febrile Neutropenia after consolidation Chemotherapy in Pediatric Patients with acute Lymphoblastic Leukemia in Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen during 2008 - 2010.

Gina A. Hernández-Santillan, Renee Eyzaguirre-Zapata, Jaime Salazar-Zuloeta

RESUMEN

Estudio de serie de casos de pacientes entre 28 días y 18 años de edad con diagnóstico de LLA tipo B que desarrollaron al menos un evento de NF-QTC. Se estudiaron 21 pacientes que desarrollaron 38 eventos de NF-QTC. La frecuencia hallada fue 60,32% con foco infeccioso principal respiratorio (28,21%). Entre las características predominantes se hallaron: género femenino (52,38%), niñez (2-9 años) (76,19%), alto riesgo de LLA (71,43%), uso de acceso venoso periférico (96,54%), alta precoz (78,95%) y aislamiento de gérmenes grampositivos (10,26%); aunque no se registró cultivos en 82,05%. Terapia antibiótica empírica ceftazidima-amikacina (71,79%).

Palabras clave: leucemia linfoblástica, neutropenia, quimioterapia (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Case series study of patients between 28 days and 18 years of age diagnosed with type B ALL who developed at least one event of NF-QTC. We studied 21 patients who developed 38 events of NF-QTC. The rate found was 60.32% with primary respiratory focus of infection (28.21%). Among the predominant features were found: female gender (52.38%), childhood (2-9 years) (76.19%), high risk of ALL (71.43%), use of peripheral venous access (96.54%), high early (78.95%) and isolation of Gram-positive (10.26%), although there was no crop at 82.05%. Empiric antibiotic therapy ceftazidime-amikacin (71.79%).

Keywords: Lymphoblastic leukemia, Neutropenia, Drug Therapy (Source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer infantil más frecuente en nuestro medio y a nivel mundial.^(1,2,3,4) Las tasas de mortalidad son altas y aún las cifras nacionales no alcanzan los estándares internacionales. La incidencia nacional esperada de LLA en pacientes menores de 14 años es de 270 a 360 nuevos casos por año; de los cuales, la Seguridad Social trata 100 anualmente, cuyo impacto social y económico motiva su investigación.⁽⁵⁾ Se postula como principal factor de morbimortalidad a la neutropenia febril (NF)^(4,6,7), dado que la infección es causa de muerte en un tercio de estos pacientes.⁽⁸⁾

La NF se define como temperatura oral mayor a 38,3°C en una sola toma o mayor a 38,0°C en dos tomas con un intervalo mínimo de una hora, asociado a un cuadro de neutropenia severa: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500

1. Médico SERUMS CAP II Jayanca ESALUD Red Asistencial Lambayeque-Perú.
2. Jefe de Servicio de Hematología Clínica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima-Perú.
- 3.- Jefe de departamento de Medicina del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo-Chiclayo-Perú.
 - a. Médico Cirujano egresada de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.
 - b. Médico Hematólogo clínico.
 - c. Médico Infectólogo

* Trabajo realizado para optar el título de Médico Cirujano

células/mm³ en lámina periférica.⁽⁹⁾ Se presenta en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas. El riesgo de infección se incrementa con la severidad, velocidad de disminución y duración de la neutropenia, además de los cambios cualitativos en las células.^(10,11) La influencia de la quimioterapia (QT) sobre el riesgo de infección se sustenta en su impacto sobre las defensas del organismo, incluyendo inmunidad innata, adaptativa y la respuesta fisiológica a la infección.⁽⁹⁾

En estudios latinoamericanos se han reportado frecuencias de NF de 66,1%⁽¹⁰⁾ y 71,4%⁽¹¹⁾, en Italia 20%⁽¹²⁾, en Arabia 39%⁽¹³⁾ y en Tailandia 43,9%⁽¹⁴⁾.

En Colombia (Bermúdez, et al; 2008) se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de 112 eventos de NF en 48 pacientes adultos diagnosticados con LLA, tratados con QT de inducción y consolidación de alto riesgo. La frecuencia de eventos de NF fue de 66,1%; con 75,7% de origen desconocido; 10,8% infección de tejidos blandos; 9,5% infección de vías urinarias; 2,7% foco gastrointestinal. El aislamiento microbiológico fue negativo en 62,2%; 14,9% de *K. pneumoniae*; 6,8% de *E. coli*, y 5,4% de *S. epidermidis*. Se usó terapia empírica de primera línea Piperacilina-tazobactam en el 66,2% de los casos.⁽¹⁰⁾

En Chile (Hormaechea, et al; 2004) se analizaron 150 episodios de NF en 47 menores de 15 años. Encontraron neutropenia severa: RAN < 500/mm³ en 71,4%. Se halló sitio clínico en 72,6%; siendo el foco respiratorio 53,4%. Se identificó agente infeccioso en 29,3% a predominio de grampositivos seguido de gramnegativos y hongos.⁽¹¹⁾

En Arabia (Meir, et al; 2001) se realizó un estudio retrospectivo de las complicaciones infecciosas en niños con LLA bajo terapia de inducción. Encontró 233 episodios febriles en 137 niños, con evidencia clínica en 39% de los casos de neutropenia. Foco respiratorio más frecuente (17%); documentación microbiológica de infección (59%), a predominio de cocos grampositivos (54%), seguido de bacilos gramnegativos (39%).⁽¹³⁾

La justificación e importancia de este trabajo parte de la falta de estudios de nuestro medio que exploren los aspectos relacionados al manejo de la neutropenia febril en estos pacientes, cuya enfermedad constituye la neoplasia maligna más frecuente en la población joven. Esto representa un serio problema de salud pública. Un mayor conocimiento de nuestra realidad clínica permitiría una mejora en los resultados.

El objetivo es conocer la frecuencia y las características clínico-laboratoriales de los eventos de neutropenia febril posterior a quimioterapia de consolidación (NF-QTC) en los pacientes pediátricos con LLA del HNGAI durante 2008-2010.

EL ESTUDIO:

Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

La muestra estuvo conformada por todos los eventos de NF-QTC registrados en las historias clínicas, almacenadas en el Sistema de Archivo del HNGAI, de pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de selección: edad comprendida entre 28 días y 18 años, diagnóstico de LLA tipo B, desarrollo

de al menos un evento de NF-QTC (Bloques I, II, III, HAM, HAE), en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2010. Se considera NF-QTC al evento ocurrido entre los 15 días siguientes a la administración de la QT y el alta precoz dentro de las 48 horas siguientes a la QT.

Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas y porcentajes. Para el análisis estadístico se empleó el paquete STATA 10.0.

HALLAZGOS:

Se tomaron los datos de 21 historias clínicas que cumplieron con los criterios de selección de un total de 25 pertenecientes al periodo señalado; sumando 38 eventos de NF-QTC de un total de 63 episodios de neutropenia posterior a QT de consolidación. La frecuencia hallada de NF-QTC fue 60,32%. De las características estudiadas en la población que desarrolló al menos un evento de NF-QTC predominaron (Tabla 1): género femenino (52,38%), niñez (2-9 años) (76,19%), nivel de alto riesgo de LLA (71,43%), uso de acceso venoso para la administración de la QT (96,54%), alta precoz (30/38=78,95%) (Tabla 2). Además, respecto a esta última característica, se observa que aproximadamente la mitad (47,62%) de los 63 episodios de neutropenia posterior a QT de consolidación tuvieron alta precoz. Se identificó sitio clínico de infección en 69,23%, a predominio respiratorio (28,21%) (Gráfico 1). Se registraron cultivos en el 17,95% de los casos, con predominio de gérmenes grampositivos (10,26%). Se empleó terapia antimicrobiana empírica en todos los casos (Gráfico 2); ceftazidima-amikacina fue el esquema más utilizado (71,79%).

Tabla 1: Características generales de los pacientes pediátricos con LLA del HNGAI durante 2008-2010 que desarrollaron eventos de NF-QTC.

Características	n	%
Género		
Femenino	11	52,38
Masculino	10	47,62
Edad		
[28 días – 1 año>	0	0
[1 año – 2 años>	1	4,76
[2 – 4 años>	7	33,33
[4 – 9 años>	9	42,86
[9-12 años>	1	4,76
[12-18 años>	3	14,29
Riesgo de LLA		
Alto	15	71,43
Muy alto	6	28,57
Acceso venoso		
Periférico	20	95,54
Central	1	4,46

Gráfico 1. Proporción de los sitios clínicos de infección evidentes en los eventos de NF-QTC de los pacientes pediátricos con LLA del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010.

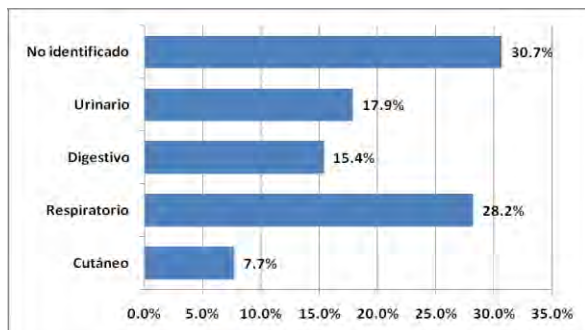


Gráfico 2. Esquema de terapia antimicrobiana empleada en los eventos de NF-QTC de los pacientes pediátricos con LLA del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010.

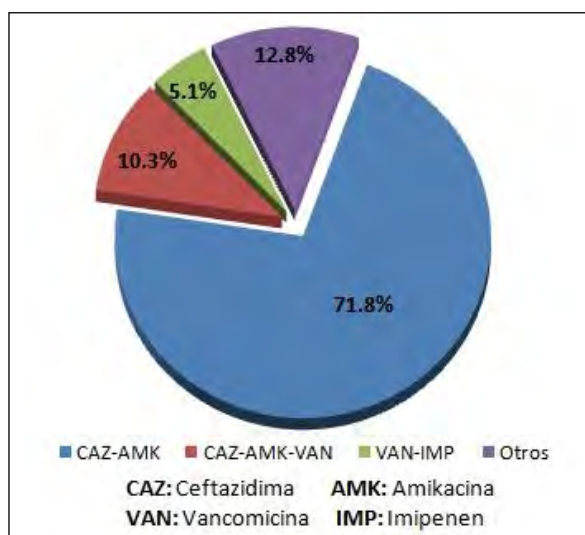


Tabla 2: Tabla comparativa entre los pacientes con y sin NF-QTC de los pacientes pediátricos con LLA del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante 2008-2010.

Característica	Neutropenia Febril		Total
	Sí	No	
Riesgo LLA			
Muy alto	14 (22,22%)	4 (6,35%)	18 (28,57%)
Alto	24 (38,00%)	21 (33,33%)	45 (71,43%)
Total	38 (60,32%)	25 (39,68%)	63 (100%)
Vía periférica			
Sí	37 (58,73%)	23 (36,51%)	60 (95,24%)
No	1 (1,59%)	2 (3,17%)	3 (4,76%)
Total	38 (60,32%)	25 (39,68%)	63 (100%)
Alta precoz			
Sí	30 (47,62%)	22 (34,92%)	52 (82,54%)
No	8 (12,70%)	3 (4,76%)	11 (17,46%)
Total	38 (60,32%)	25 (39,68%)	63 (100%)

DISCUSIÓN:

La NF en los pacientes con cáncer constituye una situación clínica potencialmente grave, que requiere de una rápida identificación y un manejo oportuno, protocolizado y controlado; especialmente en pacientes con neoplasias hematológicas, quienes desarrollan cuadros de NF más severos.⁽¹⁵⁾ La leucemia, en particular, se caracteriza porque el tratamiento oncológico indicado para cada paciente debe ser individualizado por niveles de riesgo de leucemia, en función a sus características epidemiológicas, clínicas, respuesta a corticoterapia y estudios de laboratorio como inmunofenotipo, cariotipo y otros.⁽²⁾

La frecuencia obtenida (60,32%) de NF-QTC se aproxima al valor (66%) reportado por Bermúdez et al.⁽¹⁰⁾ También se observa que 21/25 pacientes involucrados en el estudio (es decir, que de los 25 pacientes atendidos en periodo señalado de estudio, 21 cumplieron con los criterios de selección) presentó al menos un episodio de NF-QTC, representando un 84,0% de la población estudiada. Este valor se aproxima a lo reportado en la Guía de IDSA 2010 donde se refiere que >80% de pacientes con neoplasias hematológicas desarrollará fiebre durante al menos un ciclo de QT asociado a neutropenia, valor superior al encontrado en otros tipos de cáncer⁽¹⁵⁾.

Entre las variables epidemiológicas destaca el predominio de la población comprendida entre 2 y 9 años (niñez), criterios contribuyentes a la clasificación de nivel de riesgo de LLA bajo e intermedio; en tanto que, todos los pacientes involucrados pertenecían a las categorías de alto y muy alto riesgo de LLA. Luego, en casi todos los pacientes se utilizó acceso venoso periférico frente a uno sólo que empleó catéter Porth. Sería interesante analizar el riesgo que tienen el uso de cada tipo de catéter durante la terapia oncológica para desarrollar NF posterior a una QT.

No se cuenta con antecedentes respecto al manejo ambulatorio de la neutropenia posterior a quimioterapia de consolidación en este tipo de pacientes, es decir, en quienes se indicó alta precoz. No obstante, la cifra obtenida (78,95%) sugiere la existencia de alguna asociación, lo que motivaría su estudio (Tabla 2). Para este propósito, sería válido considerar las condiciones socioeconómicas de los pacientes y sus familias.

El foco infeccioso identificado más común fue respiratorio (28,21%), similar a lo encontrado por Hormaechea et al.⁽¹¹⁾ y Meir et al.⁽¹³⁾. No se documentó sitio clínico de infección evidente en un tercio de los eventos de NF-QTC estudiados; mientras que, otros estudios reportan ausencia de sitio clínico infección de NF: 75,7% (Bermúdez et al)⁽¹⁰⁾; 61% (Meir et al)⁽¹³⁾ y 27,4% (Hormaechea et al)⁽¹¹⁾.

La terapia antibiótica empírica más empleada fue cefotaxima-amikacina, utilizada en 71,79% de los casos, habiendo sido necesario añadir vancomicina como tercer antibiótico en 10,26% de los casos; esto contrasta con el estudio de Bermúdez et al., donde reportan como terapia empírica de primera línea a Piperacilina-tazobactam en 66,2% de los casos; usando también vancomicina en más de la mitad de ellos.⁽¹⁰⁾

La mayoría de eventos de NF-QTC fue de origen desconocido, con documentación microbiológica sólo en el 17,95% de los eventos, cifra menor a las reportadas por Bermúdez et al.⁽¹⁰⁾ y Meir et al.⁽¹³⁾: 38% y 59%, respectivamente. El grupo aislado

más frecuentemente fueron los gérmenes grampositivos, similar a lo reportado por Nosari et al.⁽¹²⁾. No se descarta que la incongruencia de hallazgos sea debido a la técnica utilizada para la toma de hemocultivos. Esto tampoco indica que no exista la imperativa necesidad de cobertura antibiótica de amplio espectro; por el contrario, según las guías de manejo actualizadas, se debe iniciar tan pronto inicie la fiebre, porque puede prevenir la muerte al controlar probables organismos virulentos⁽¹⁵⁾.

Se puede concluir lo siguiente:

La frecuencia hallada de NF-QTC fue 60,32%.

Las características predominantes fueron: género femenino, niñez, nivel de alto riesgo de LLA, uso de acceso venoso periférico, alta precoz, foco infeccioso de origen respiratorio y antibioticoterapia con ceftazidima-amikacina.

Características laboratoriales predominantes: aislamiento de gérmenes grampositivos (10,26%); registro de cultivos (17,95%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Rana ZA, Rabbani MW, Sheikh MA, Khan AA. [Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia After Induction Therapy - 3 Years experience at a single Paediatric Oncology Centre](#). J AyuB Med Coll Abbottabad. 2009;21(4).
2. Pui CH, Evans W. [Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia](#). N Engl J Med. 2006;354:166-78.
3. Atienza L. [Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda](#). Pediatr Integral. 2004;8(5):435-442.
4. Moore J. Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology, risk factors, and classification. En: Sekeres MA, Kalaycio M, Bolwell BJ. *Clinical Malignant Hematology*. New York: McGrawHill; 2007:103-110.
5. Moreno Larren M. Leucemia Linfática Aguda en la Unidad de Hematología Pediátrica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Características de Presentación y Resultados del Tratamiento con el Esquema LLA 2000 HNERM. [Tesis para optar por el título de Magister en Medicina]. Lima: Escuela de Postgrado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2005.
6. Marcó J, Casanueva E, et al. [Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009](#). Arch Argent Pediatr. 2010; 108(2): e47-e70.
7. Lopez P, López E. [Neutropenia Febril en Pediatría](#). Infectio. 2008; 12(1):291-297.
8. Vallejos CS. [Leucemia Aguda: Estudio de 950 casos administrativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 1971 - 1980](#). [Tesis Doctoral]. Lima: Escuela de Postgrado, UPCH. 1987.
9. Phillips B, Wade R, Stewart L, Sutton A. [Systemic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in children and young people](#). European Journal of Cancer. 2010;46: 2950-2964.
10. Bermúdez C. [Caracterización de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfóide aguda, tratados con quimioterapia de alto riesgo, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología desde 1 de Enero al 31 de Diciembre de 2008](#). [Trabajo de grado presentado para optar el título de Especialista en Hematología]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. 2009.
11. Hormaechea A, Martínez P, Zolezzi P et al. [Neutropenia Febril en menores con Leucemia Linfoblástica aguda](#). Rev Chil Pediatr. 2004; 75(2):146-152.
12. Nosari A, Nichelatti M et al. [Incidence of sepsis in central venous catheter-bearing patients with hematologic malignancies: preliminary results](#). J Vasc Access. 2004; 5(4):168-173.
13. Meir MM, Balawi IA, Meer HM, Nayel H, Al-Mobarak A. [Fever and Granulocytopenia in children with Acute Lymphoblastic Leukemia under Induction Therapy](#). Saudi Med J. 2001; 22(5):423-427.
14. Nuchprayoon I, Siripanich H. [Mucocutaneous Findings in Febrile Neutropenic Children with Acute Leukemias](#). J Med Assoc Thai. 2005; 88(6):817-23.
15. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. [IDSA Guidelines: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Disease Society of America](#). Clin Infect Dis. 2011;52:1-25.

CORRESPONDENCIA:
Gina Hernández Santillan
ginahernandezs@hotmail.com
Móvil: (51)975265398

Revisión de pares:
Recibido: 07/10/2011
Aceptado: 12/12/2011