

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA CD20 POSITIVO QUE
RECIBEN RITUXIMAB EN EL INCAN

TESIS
QUE PARA OBTENER LA SUBESPECIALIDAD EN
INFECTOLOGÍA

PRESENTA
DRA. PATRICIA ALEJANDRA MEZA MENESES

TUTOR:
DRA. PATRICIA AMALIA VOLKOW FERNÁNDEZ

MÉXICO D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Contenido

Marco teórico	3
Justificación.....	5
Objetivo.....	6
Hipótesis	6
Material y métodos.....	7
Tipo de estudio	7
Población	7
Desenlaces clínicos	7
Análisis estadístico	8
Resultados	9
Generalidades	9
Enfermedad linfoproliferativa	10
Mortalidad	11
Complicaciones infecciosas por síndrome.....	12
Complicaciones infecciosas por etiología	14
Discusión	18
Conclusiones.....	21
Figuras y tablas.....	22
Referencias.....	29

MARCO TEÓRICO

El Rituxmab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une al antígeno CD20 presente en el 95% de las células B, tanto normales como de estirpe maligna. Esta unión genera toxicidad mediada por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos e inducción de apoptosis. Sus efectos son una depleción rápida de células pre-B y células B maduras, permaneciendo indetectables hasta por 2 a 6 meses y retornando a niveles normales hasta después de los 12 meses. Existe evidencia que también tiene efecto sobre la inmunidad mediada por células T, lo que predispone a infecciones oportunistas. El rituximab genera inmunosupresión por otros mecanismos como neutropenia de presentación tardía e hipogamaglobulinemia (Kelesidis, Daikos et al. 2011).

El Rituximab está aprobado por la FDA para el tratamiento de las siguientes enfermedades: linfoma no Hodgkin CD20+, leucemia linfocítica crónica CD20+, artritis reumatoide, poliangeítis microscópica y granulomatosis de Wegener. Se han realizado múltiples estudios para determinar su eficacia en el tratamiento de otras entidades como lupus eritematoso sistémico, crioglobulinemia mixta, púrpura trombocitopénica inmune, polimiositis, pénfigo, esclerosis múltiple y enfermedad de injerto contra huésped en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos (Gea-Banacloche 2010).

En el INCan, el Rituximab se utiliza en varios esquemas de quimioterapia para el manejo de los pacientes con Linfoma (Labardini JR 2011, Labardini JR 2011):

- 1.- En primera línea del linfoma difuso de células grandes B en conjunto con el esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) con o sin radioterapia de acuerdo al estadio de la enfermedad
- 2.- En los linfomas foliculares, de primera línea con CHOP, CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona) o FC (fludarabina, ciclofosfamida) + Radioterapia, así como parte del tratamiento de mantenimiento, en el que se administra cada 3 meses por 2 años.
- 3.- En el linfoma de células del manto, se administra en conjunto con el esquema CHOP o HiperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona)
- 4.- En el linfoma de la zona marginal nodal, se combina con CVP
- 5.- En el linfoma de Burkitt se administra con HiperCVAD
- 6.- En el linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico, en los estadios IIB, III y IV, se añade Rituximab al esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) \pm Radioterapia

El uso cada vez más frecuente del Rituximab se ha asociado a un incremento significativo en el riesgo de desarrollo de complicaciones infecciosas (Gea-Banacloche 2010). La asociación de rituximab con la reactivación de hepatitis B se ha establecido en varios estudios controlados y metanálisis, confiriendo un riesgo 6 veces mayor. En pacientes con anticuerpos anti-core VHB positivo o antígeno de superficie VHB positivo, la incidencia acumulada de reactivación por VHB puede ser hasta del 80% (Evens, Jovanovic et al. 2011). El desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva por el virus JC también se ha relacionado fuertemente con el uso de rituximab, reportándose 57 casos en la literatura, siendo ésta una complicación grave con una mortalidad de hasta el 90% (Carson, Evens et al. 2009).

Existen reportes de caso de la asociación de rituximab con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, encefalitis por enterovirus, babesiosis, infecciones por micobacterias e infecciones por los virus del Oeste del Nilo, parvovirus B-19 y CMV (Gea-Banacloche 2010).

En el grupo de pacientes con linfoma asociado a la infección por VIH, el uso de rituximab se ha asociado no sólo ha un incremento en el riesgo de desarrollo de complicaciones infecciosas, también a un aumento en el riesgo de muerte relacionada a este tipo de infecciones 7 veces mayor, 14% versus 2% en quienes no recibieron rituximab. Tener un conteo de linfocitos CD4+ menor de 100 células/mcl es el factor más estrechamente relacionado con el incremento de eventos infecciosos (Kaplan, Lee et al. 2005).

JUSTIFICACIÓN

Las moléculas blanco anti CD20 (rituximab) ha mejorado la sobrevida y el período libre de enfermedad en pacientes con linfoma no hodgkin CD20+. Sin embargo las complicaciones infecciosas asociadas al rituximab son el evento adverso con mayor impacto en la morbi-mortalidad de los pacientes que reciben este fármaco, ya que produce una depleción de células pre-B y células B maduras. El espectro de estas enfermedades infecciosas es esperado que sea diferente a lo descrito en países desarrollados, con un aumento en la prevalencia de enfermedades como tuberculosis, hongos y otro patógenos emergentes. El objetivo de este proyecto es identificar y caracterizar el tipo de infecciones que se presentan en los pacientes con linfoma no hodgkin que reciben tratamiento con el anticuerpo monoclonal rituximab en el INCan.

El resultado de esta investigación nos permitirá implementar estrategias de prevención. Conocer el patrón epidemiológico de los agentes infecciosos permitirá incrementar la sospecha diagnóstica y guiar el estudio, manejo empírico y finalmente obtener un diagnóstico oportuno para mejorar el pronóstico del desenlace de los eventos infecciosos en estos pacientes.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia, espectro y desenlace de las complicaciones infecciosas en pacientes con enfermedad linfoproliferativa CD20 positivo que reciben rituximab en el INCan.

Los objetivos específicos son: calcular la prevalencia de complicaciones infecciosas, caracterizar el tipo de complicaciones infecciosas y los factores de riesgo asociados a éstas, determinar si el riesgo de complicaciones infecciosas es dosis-dependiente, conocer el desenlace de las complicaciones infecciosas, calcular la mortalidad relacionada a éste tipo de complicaciones y determinar la incidencia de tuberculosis en pacientes con enfermedad linfoproliferativa CD20 positivo que reciben rituximab en nuestro instituto.

HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedad linfoproliferativa CD20 positivo que reciben rituximab en el INCan tienen un alta prevalencia de complicaciones infecciosas moderadas a graves con desenlaces desfavorables.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio observacional, retrospectivo y analítico.

POBLACIÓN

Se hizo una cohorte retrospectiva en la que se identificó en la base de datos de farmacia central del INCan a todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de rituximab en el período del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2012. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios: diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de cualquier variedad y un marcador por inmunohistoquímica CD20 positivo en células neoplásicas. Se excluyeron del análisis a los pacientes que tuvieran un ELISA para VIH reactivo, ya que ésta es una población con más factores de riesgo para complicaciones infecciosas que pudiera sesgar los resultados encontrados. (Figura 1)

DESENLACES CLÍNICOS

Se hizo una revisión del expediente clínico y se identificaron variables demográficas como género, edad, residencia, escolaridad, estado civil, comorbilidades e índice de masa corporal (IMC). En cuanto a la enfermedad linfoproliferativa se determinó la variedad de LNH, el estadio clínico al diagnóstico del paciente, el número de dosis de rituximab recibidas, el primer esquema de quimioterapia administrado y si hubo falla a éste; también se determinó la serología de virus de hepatitis B y C como parte del protocolo pre-tratamiento.

Se realizó un seguimiento de los pacientes a partir de la primera dosis de rituximab administrada y hasta la fecha de su última consulta. Durante el seguimiento de los pacientes se registraron las complicaciones infecciosas grado 3 a 5 de acuerdo a la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 4.0 del National Cancer Institute, National Institutes of Health. En cuanto al evento infeccioso se registró el número de evento, el desenlace (resolución, en tratamiento, sin resolución), los neutrófilos y linfocitos absolutos al diagnóstico del evento, los días de estancia intrahospitalaria, el estado de la enfermedad linfoproliferativa al momento del evento (respuesta completa, remisión post-trasplante, respuesta parcial, progresión o recaída), la línea de tratamiento al momento del evento infeccioso (primera, segunda, mantenimiento, vigilancia o trasplante) y el aislamiento microbiológico.

Del estado actual del paciente se registró el estado de la enfermedad, el estado del paciente (vivo, muerto o perdido en el seguimiento) y el total de dosis recibidas de rituximab.

Se consideró al período de riesgo de infección por rituximab desde el día uno de la primera dosis administrada hasta el día 365 después de la última dosis administrada. Los pacientes que no fueron valorados en el instituto en los últimos 6 meses se consideraron perdidos en el seguimiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se describen por medio de n y porcentaje. Las variables continuas se describen por medio de media y desviación estándar. La comparación entre grupos para variables categóricas se realizó con chi-cuadrada

de Pearson y razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideró una diferencia significativa entre grupos a un valor de $p \leq 0.05$. Se calculó la tasa de incidencia de complicaciones infecciosas y de tuberculosis.

RESULTADOS

GENERALIDADES

De un total de 97 pacientes incluidos en el estudio, 35 pacientes (36%) desarrollaron complicaciones infecciosas grados 3 a 5. En la tabla 1 se describe las características generales de toda la cohorte y de los grupos con infección y sin infección. Cincuenta y un pacientes fueron hombres (52.6%). La media de edad fue de 58 ± 14 años. La proporción del grupo de pacientes mayores de 60 años fue del 45.4% (n=44). La mayoría de los pacientes residen en la zona centrosur del país (n=71, 73.2%), y en menor proporción residen en la zona oriente (n=12, 12.4%), suroeste (n=7, 7.2%), occidente (n=3, 3.1%), centronorte (n=3, 3.1%) y sureste (n=1, 1%). El 11.3% (n=11) de los pacientes eran analfabetas, 42.3% (n=41) tenían escolaridad básica, 22.7% (n=22) escolaridad media y tan sólo el 23.7% (n=23) habían concluido la preparatoria o educación superior. Treinta y cuatro pacientes (35.1%) presentaban alguna comorbilidad, entre las que se encontraron la hipertensión arterial sistémica (n=16), diabetes mellitus (n=13), otras neoplasias (n=4), cardiopatía isquémica (n=1), artritis gotosa (n=1), obesidad mórbida (n=1), pre-diabetes (n=1), asma (n=1), hipotiroidismo (n=1), hiperuricemia (n=1), esteatosis hepática (n=1) y artritis reumatoide (n=1). De los 4 pacientes que presentan otras neoplasias, éstas correspondían a cáncer cervico-uterino

asincrónico, cáncer epidermoide de vulva sincrónico, carcinoma basocelular en nariz asincrónico y carcinoma epidermoide de dedo sincrónico. La cohorte de pacientes presentaba obesidad grado I con una media de índice de masa corporal (IMC) de 27 ± 4 kg/m². La media de seguimiento de la cohorte fue de 19 ± 8 meses. No hubo diferencias significativas en ninguna de las características generales ni en el tiempo de seguimiento entre los grupos con infección y sin infección.

ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA

La variedad de linfoma no Hodgkin más común fue el difuso de células grandes B (DCGB) en 52 pacientes (53.6%), seguido del folicular en 39 pacientes (40.2%), el del manto en 4 pacientes (4.1%), de la zona marginal en un paciente (1%) y de Burkitt en un paciente (1%). La mayoría de los pacientes se presentaron en estadios clínicos avanzados: estadio IV (n=52, 53.6%) y estadio III (n=24, 24.7%). La mayoría de los pacientes (n=90, 92.8%) recibieron como primer esquema de tratamiento la combinación R-CHOP. La media de número de dosis de rituximab que recibieron los pacientes fue de 10 ± 4 . No hubo diferencias significativas en cuanto a las características del linfoma entre los grupos con infección y sin infección.

En toda la cohorte, 28 pacientes (28.9%) presentaron falla al tratamiento: 12 (19.4%) y 16 (45.7%) en el grupo sin infección y con infección respectivamente. Esta diferencia entre los dos grupos fue significativa con un valor de $p = 0.006$. El desarrollar una complicación infecciosa se asoció a un riesgo de fallar al primer esquema de tratamiento 3.5 veces mayor (OR 3.5; IC95% 1.404-8.77). La respuesta al tratamiento registrada en la última consulta también difiere significativamente

entre los grupos ($p=0.007$). Los pacientes presentaron una respuesta completa o remisión post-trasplante en el 73.8% y 47.1%, una respuesta parcial en el 14.8% y 14.7% y progresión o recaída o transformación en el 11.5% y 38.2% en los grupos sin infección y con infección, respectivamente. Las características de la enfermedad linfoproliferativa se describen en la tabla 2.

MORTALIDAD

De los 97 pacientes de la cohorte, 15 fallecieron (15.5%). Del grupo de pacientes que no desarrollaron complicaciones infecciosas, 4 (6.7%) fallecieron versus 11 (33.3%) del grupo que sí desarrollaron complicaciones infecciosas ($p=0.001$). Tabla 1.

Para determinar los factores relacionados con mortalidad, los 93 pacientes de los que se conoce su estatus actual se dividieron en 78 sobrevivientes y 15 fallecidos. En la tabla 3 se describe las características de los dos grupos de pacientes. No hubo diferencia significativa entre los grupos en cuanto al género, la edad media, la proporción de pacientes mayores de 60 años, la presencia de comorbilidades, el IMC y los meses de seguimiento. La variedad folicular del linfoma se presentó en el 47.4% y el 13.3% y la variedad DCGB en el 44.9% y el 86.7% en el grupo de sobrevivientes y en el grupo de los que fallecieron respectivamente. Aunque se observa una tendencia en el grupo de los que fallecieron a presentar un linfoma más agresivo, la diferencia no fue significativa ($p=0.064$). En ambos grupos, la mayoría de los pacientes presentaron un estadio clínico avanzado (estadio IV) en el 51.3% y 53.3% en el grupo de vivos y muertos, respectivamente. El grupo de pacientes vivos recibió una media de 11 ± 4 dosis de rituximab y el grupo de los que

fallecieron una media de 9 ± 4 dosis de rituximab ($p=0.814$). Catorce pacientes (17.9%) del grupo de sobrevivientes y 11 pacientes (73.3%) de los que fallecieron presentaron falla al primer esquema de tratamiento ($p=0.001$). El 76.9% ($n=60$) de los sobrevivientes tuvieron una respuesta completa o remisión post-trasplante, 14.1% ($n=11$) una respuesta parcial y 9% ($n=7$) progresión, recaída o transformación. El 7.7% ($n=1$) de los que fallecieron tuvieron una respuesta completa o remisión post-trasplante, 15.4% ($n=2$) una respuesta parcial y 76.9% ($n=10$) progresión, recaída o transformación. La diferencia entre los grupos en cuanto a la respuesta al tratamiento fue significativa ($p=0.001$). Del grupo de sobrevivientes, 22 pacientes (28.2%) desarrollaron alguna complicación infecciosa; 11 pacientes (73.3%) de los que fallecieron tuvieron alguna complicación infecciosa ($p=0.001$). El desarrollar una complicación infecciosa se asoció a un riesgo 7 veces mayor de fallecer (OR 7; IC95% 2.013-24.33).

De los 15 pacientes que fallecieron, en 8 (53.3%) se consideró que las complicaciones infecciosas contribuyeron directamente a la muerte del paciente y en 7 (47%) se consideró que la causa de muerte se atribuyó exclusivamente a la enfermedad linfoproliferativa.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS POR SÍNDROME

Se registraron 81 eventos de infección en 35 pacientes. Los pacientes con complicaciones infecciosas presentaron una media de 2.3 ± 1.6 eventos; con un mínimo de 1 a un máximo de 7 eventos por paciente. La tasa de incidencia de complicaciones infecciosas fue de 1.38 por 1 000 días-paciente.

En la tabla 4 se describen la frecuencia de los eventos infecciosos por síndrome y de acuerdo al número de evento en que se presentó. Los síndromes infecciosos más frecuentes fueron la fiebre y neutropenia (FYN) (n=29, 35.8%), las infecciones de vías urinarias (IVU) (n=11, 13.6%) y las neumonías (n=9, 11.1%); en menor frecuencia se presentaron colitis neutropénica (n=6, 7.4%), sepsis abdominal (n=5, 6.2%), infección de piel y partes blandas (n=5, 6.2%) y bacteremias relacionadas a catéter (n=3, 3.7%). Los síndromes que se presentaron como evento único fueron: enfermedad similar a influenza (ESI), meningoencefalitis, tuberculosis pleural, tuberculosis diseminada, y candidiasis esofágica. Las bacteremias sin un foco infeccioso al que se atribuya ésta (n= 7) se agruparon en el rubro de otros.

En la tabla 5 se describen las características clínicas de los eventos infecciosos de acuerdo al síndrome. La media de dosis de rituximab que recibieron los pacientes al momento del evento no varía de forma significativa entre los diferentes síndromes infecciosos (p=0.121). El conteo de neutrófilos absolutos varió de forma significativa entre los diferentes síndromes infecciosos (p=0.001), encontrándose la media por arriba del rango normal en las bacteremias relacionadas a catéter y en la meningoencefalitis; en el rango normal en IVU, neumonía y sepsis abdominal; y por debajo del rango normal en la neutropenia febril, colitis neutropénica, IPYPB y ESI. Sin embargo, el conteo absoluto de linfocitos fue homogéneo en todos los grupos, estando la media por debajo del rango normal (0.4 ± 0.4). La media de estancia hospitalaria fue de 9 ± 14 días, variando significativamente entre los diferentes síndromes (p=0.001).

El tamizaje con perfil de hepatitis viral previo al uso de rituximab se realizó sólo en el 98% de los pacientes. De estos, sólo un paciente presentaba anticuerpos

anti-core VHB positivos, sin embargo, no recibió profilaxis con lamivudina. No hubo eventos de reactivación del VHB.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS POR ETIOLOGÍA

Se estableció un diagnóstico microbiológico en 35 de los 81 eventos infecciosos (43.2%). En 5 eventos infecciosos se aisló más de un agente microbiológico. En la tabla 6 se describen las características clínicas de las complicaciones infecciosas por agente etiológico.

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron bacterias (n=30, 36.1%). Las infecciones bacterianas se caracterizaron por un conteo de neutrófilos absolutos de 3.1 ± 6.3 , un conteo absoluto de linfocitos de 0.4 ± 0.4 y una estancia hospitalaria de 11 ± 21 días. Los pacientes que presentaron alguna complicación infecciosa bacteriana habían recibido una dosis media de rituximab de 7 ± 3 . Los síndromes infecciosos que presentaron etiología bacteriana fueron neumonía (n=4), IVU (n=11), sepsis abdominal (n=1), bacteremia relacionada a catéter (n=3), infección de piel y partes blandas (n=2), colitis neutropénica con bacteremia asociada (n=2) y bacteremias primarias (n=7). Las enterobacterias fueron las más frecuentes; los aislamientos, en orden de frecuencia, fueron: *E. coli* (n=13), *Klebsiella spp.* (n=7), *P. aeruginosa* (n=6), *S. epidermidis* (n=3), *E. cloacae* (n=2), *S. aureus* (n=1), *Aeromonas caviae* (n=1), *Citobacter spp* (n=1), *E. faecium* (n=1) y *Aerococcus viridans* (n=1). Se aislaron 9 enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido.

Se presentaron 3 eventos de infecciones por micobacterias en la cohorte (3.6%): una neumonía cavitada, una tuberculosis pleural y una tuberculosis

diseminada. A diferencia de los eventos infecciosos por otras etiologías, estas complicaciones presentaban un conteo absoluto de neutrófilos (6.5 ± 1.8) y de linfocitos (1.4 ± 0.8) mayor. La media de dosis de rituximab que recibieron los pacientes que presentaron tuberculosis fue de 11 ± 4 . La tasa de incidencia de tuberculosis en esta cohorte fue de 1825 / 100 000 pacientes año.

Se presentaron 3 eventos de infecciones fúngicas en la cohorte (3.6%): una candidiasis esofágica, una colitis neutropénica complicada con candidemia por *C. tropicalis* y una sepsis abdominal polimicrobiana y aislamiento de *C. glabrata*. No se presentaron infecciones por hongos filamentosos. Las infecciones fúngicas se caracterizaron por una mayor depleción del conteo absoluto de linfocitos (media de 0.1 ± 0.1) y una mayor estancia hospitalaria (media de 49 ± 59 días).

Sólo se identificó una infección de etiología viral (1.2%), se trató de una neumonía asociada a los cuidados de la salud en un paciente linfopénico. Se aisló una *P. aeruginosa* y por PCR se determinó Metapneumovirus.

PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

En la revisión de la base de datos se encontraron 4 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión pero presentaban un ELISA para VIH reactivo. Éstos pacientes se excluyeron del análisis estadístico ya que se trata de una población con mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas. A continuación se detalla las características clínicas y complicaciones infecciosas que desarrollaron estos pacientes y se resumen en la tabla 7.

El primer caso se trata de un hombre de 48 años de edad, profesionista y residente del DF con diagnóstico de LNH DCGB en estadio IVB. Se diagnosticó con VIH en estadio C3 (CV inicial de 5 182 copias y conteo de linfocitos CD4+ de 13

cel/ml) durante el protocolo de estudio pre-tratamiento. Recibió Efavirez/Emtricitabina/Tenofovir, logrando supresión virológica pero nunca recuperó el conteo de linfocitos CD4+ > 100 cel/ml. Recibió 8 ciclos de Qt con el esquema R-CHOP, sin embargo, tuvo progresión de la enfermedad. Se cambió a segunda línea de tratamiento con ESHAP, sin respuesta favorable. Durante su seguimiento en el instituto, desarrolló las siguientes complicaciones infecciosas: 1) colitis neutropénica complicada con bacteremia por *E coli* BLEE que resolvió; 2) neumonía cavitada basal izquierda con aislamiento de *Salmonella spp* y *E coli* BLEE que resolvió; 3) infección fúngica diseminada con aislamiento de *Acremonium spp* en mielocultivo. Debido a la progresión de la enfermedad linfoproliferativa, el paciente se dejó en cuidados paliativos y no completó tratamiento para el manejo de la infección fúngica. El paciente falleció en su casa 15 días después de haber egresado del hospital.

El segundo caso se trata de un hombre de 24 años de edad que se conocía con infección por VIH desde el 2008. No recibió tratamiento ARV hasta el año 2012 cuando se diagnosticó con un LNH DCGB en estadio IVB. Inició Efavirez/Emtricitabina/Tenofovir y recibió 8 ciclos del esquema R-CHOP y radioterapia, logrando remisión completa de la enfermedad. El paciente actualmente se encuentra vivo y únicamente en vigilancia. No llevó seguimiento de la infección por VIH en nuestro instituto. Durante su tratamiento oncológico, el paciente desarrolló varias complicaciones infecciosas. Durante el segundo ciclo de tratamiento, el paciente desarrolló neutropenia grave, retinitis por CMV y esofagitis por *Cándida*, logrando resolución de todos los eventos. En el último ciclo de quimioterapia, el paciente presentó choque séptico que requirió manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos. En esa ocasión se documentó neutropenia grave,

bacteremia por *S. aureus* + *E. coli* y una neumonía basal izquierda complicada con derrame paraneumónico que requirió toracoscopia posterolateral izquierda con lavado quirúrgico y decorticación. En líquido pleural se aisló también *S. aureus*. El paciente estuvo 24 días hospitalizado y egresó con remisión del cuadro. Después de haber concluido el tratamiento oncológico, el paciente desarrolló dos complicaciones más: una neumonía intersticial por *P. jirovecii* y una bacteremia relacionada a catéter con aislamiento de *S. maltophilia*; ambas resueltas.

El tercer caso se trata de un hombre de 51 años de edad que de forma concomitante se diagnosticó con LNH DCGB en estadio IVBS y con infección por VIH en estadio C3. Inició Efavirez/Emtricitabina/Tenofovir después del primer ciclo de quimioterapia y se mantuvo con carga viral indetectable. En cuanto a su tratamiento oncológico, el paciente inició con un esquema de R-CHOP. Después del quinto ciclo, el paciente desarrolló una encefalitis complicada con vasculopatía por VVZ y una meningitis tuberculosa, quedando con secuelas neurológicas graves y con dependencia para las actividades de la vida diaria. El paciente continuó con su tratamiento oncológico sin recibir más dosis de rituximab, sin embargo, tuvo progresión de la enfermedad con infiltración a sistema nervioso central. Se cambió el esquema a metrotexate dosis altas + quimioterapia intratecal, sin respuesta favorable. La última vez que el paciente estuvo hospitalizado, presentó un cuadro de fiebre de origen desconocido. Debido a la alta morbilidad y progresión de la enfermedad linfoproliferativa, el paciente pasó a cuidados paliativos y egreso a su domicilio. El paciente se perdió en el seguimiento.

El cuarto caso se trata de una mujer de 53 años de edad con diagnóstico de LNH DCGB en estadio IVBXS. Como parte del protocolo de estudio, tuvo un ELISA

para VIH reactivo. La paciente inició quimioterapia con R-CHOP, recibió 2 ciclos de tratamiento. La paciente falleció 16 días después del último ciclo de quimioterapia en otro hospital donde ingresó por neutropenia grave febril, falleciendo a horas de su arribo y sin lograrse identificar el agente causal de la FYN.

DISCUSIÓN

El rituximab ha demostrado ser un fármaco seguro y efectivo en pacientes con neoplasias hematológicas. En estudios previos (Lanini, Molloy et al. 2011, Nissen, Hummel et al. 2014) se demostró que la adición de rituximab a los esquemas de quimioterapia no incrementa el riesgo de infecciones, excepto en ciertas poblaciones específicas como los pacientes con infección por VIH y/o VHB.

La incidencia de complicaciones infecciosas en nuestro estudio fue de 1.38/1000 pacientes-días con una prevalencia del 36%; siendo menor a lo reportado por Lanini (Lanini, Molloy et al. 2013) de una incidencia de 3.3/1000 pacientes-días con una prevalencia del 53.75%. La diferencia puede deberse a los siguientes factores: 1) diferencia en la selección de las poblaciones estudiadas ya que en nuestro análisis excluimos a los pacientes con infección por VIH, mientras que en el estudio citado el 8.5% eran VIH positivos y 2) en el presente estudio se incluyeron únicamente infecciones moderadas a graves que implicaran manejo hospitalario mientras que en el estudio de Lanini aplicaron criterios de definición de infección más amplios.

Uno de los objetivos de este estudio era determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de complicaciones infecciosas en pacientes que reciben rituximab. Nuestro estudio no encontró diferencias en cuanto a género, edad,

comorbilidades o características socio-demográficas que incrementaran el riesgo de infección. A diferencia de lo reportado previamente (Lanini, Molloy et al. 2013), el tener una variedad de linfoma agresivo tampoco se asoció a un mayor riesgo de infección en este estudio.

Este estudio destaca porque se evaluó la influencia del desarrollo de complicaciones infecciosas en el desenlace de la enfermedad neoplásica. El desarrollo de complicaciones infecciosas se asoció a un incremento de riesgo 3.5 veces de fallar al primer esquema de tratamiento. Así mismo, desarrollar complicaciones infecciosas influye en la respuesta de la enfermedad al tratamiento, siendo más frecuente que estos pacientes tengan una respuesta desfavorable: progresión, recaída o transformación a una variante más agresiva.

El presente estudio difiere de lo encontrado en estudios previos sobre el riesgo de muerte en pacientes que desarrollan complicaciones infecciosas. En un metanálisis (Lanini, Molloy et al. 2011) se demostró que la adición de rituximab a esquemas de quimioterapia no aumenta este riesgo (RR 1.60: IC95% 0.68-3.75). En este estudio, el desarrollo de complicaciones infecciosas se asoció con un riesgo 7 veces mayor de fallecer. Sin embargo, debemos considerar las siguientes situaciones. En primera, sólo en el 53.3% de los que fallecieron, las complicaciones infecciosas contribuyeron a la muerte, por lo tanto, el riesgo de fallecer no es atribuible exclusivamente al desarrollo de infecciones. En segunda, los pacientes que fallecieron también mostraron mayor tendencia a presentar falla al primer esquema de tratamiento y progresión, recaída o transformación; factores que también influyen en la mortalidad de estos pacientes. Este estudio demuestra que existe una

compleja interacción entre el desarrollo de infecciones, una respuesta desfavorable al tratamiento oncológico y la mortalidad.

También se encontraron un mayor número de complicaciones infecciosas por persona que en estudios previos, siendo de 2.3 ± 1.6 infecciones por persona a diferencia de lo reportado por Lanini (Lanini, Molloy et al. 2013) de 1.6 ± 2.2 infecciones por persona. La frecuencia de los síndromes infecciosos no difirió de lo previamente reportado, siendo las bacteremias, infección de vías aéreas, infecciones de vías urinarias e infecciones de piel y tejidos blandos los más frecuentes.

Como esperábamos encontrar, la incidencia de infecciones de etiología fúngica y micobacteriana es mayor a los reportado previamente de 0.5% para cada una en un estudio inglés (Lanini, Molloy et al. 2013); siendo en la cohorte estudiada de 3.6% para cada una. La tasa de incidencia de las infecciones fúngicas y micobacterianas en países en vías de desarrollo es mayor a la de los países desarrollados, siendo por lo tanto, esperable encontrar esta diferencia en nuestro estudio. Sin embargo, hay que considerar que en este estudio, no se logró determinar el diagnóstico microbiológico en el 25.4% de los eventos infecciosos.

Finalmente, aunque la población de pacientes con infección por VIH no se incluyó en nuestro análisis, vale la pena destacar unos aspectos importantes de los pacientes VIH positivos identificados en la cohorte inicial. Todos desarrollaron complicaciones graves e incluso en dos se logró documentar que las complicaciones infecciosas contribuyeron a la muerte, y en un tercero, aunque se

perdió en el seguimiento, tuvo secuelas graves por las complicaciones infecciosas y se asume que falleció a su egreso. Estos tres pacientes recibieron esquemas de quimioterapia con rituximab a pesar de tener un conteo de linfocitos CD4 positivos menor de 100 células/mcl, hecho que de acuerdo a la información más reciente contraindica su uso, y que pudo haber contribuido a la pobre evolución de los casos.

Las limitantes de nuestro estudio son el carácter retrospectivo del mismo con el sesgo de información y que se realizó en un único centro hospitalario, por lo que difícilmente se pudo extrapolar a otras poblaciones.

CONCLUSIONES

La prevalencia de infecciones moderadas a graves no fue mayor a lo reportado en la literatura. La etiología fúngica y micobacteriana fue más frecuente en nuestro país que lo reportado en países desarrollados. Las complicaciones infecciosas se asocian a mayor riesgo de falla al primer esquema de tratamiento, a una respuesta desfavorable al tratamiento oncológico y a mayor mortalidad. En pacientes sin infección por VIH y VHB no se identificaron factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones infecciosas. La dosis recibidas de rituximab no influyeron en la presentación de infecciones. Faltan estudios prospectivos multicéntricos que evalúen el riesgo de infecciones en esquemas de quimioterapia que contengan rituximab en diferentes poblaciones de pacientes.

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Población de pacientes estudiada

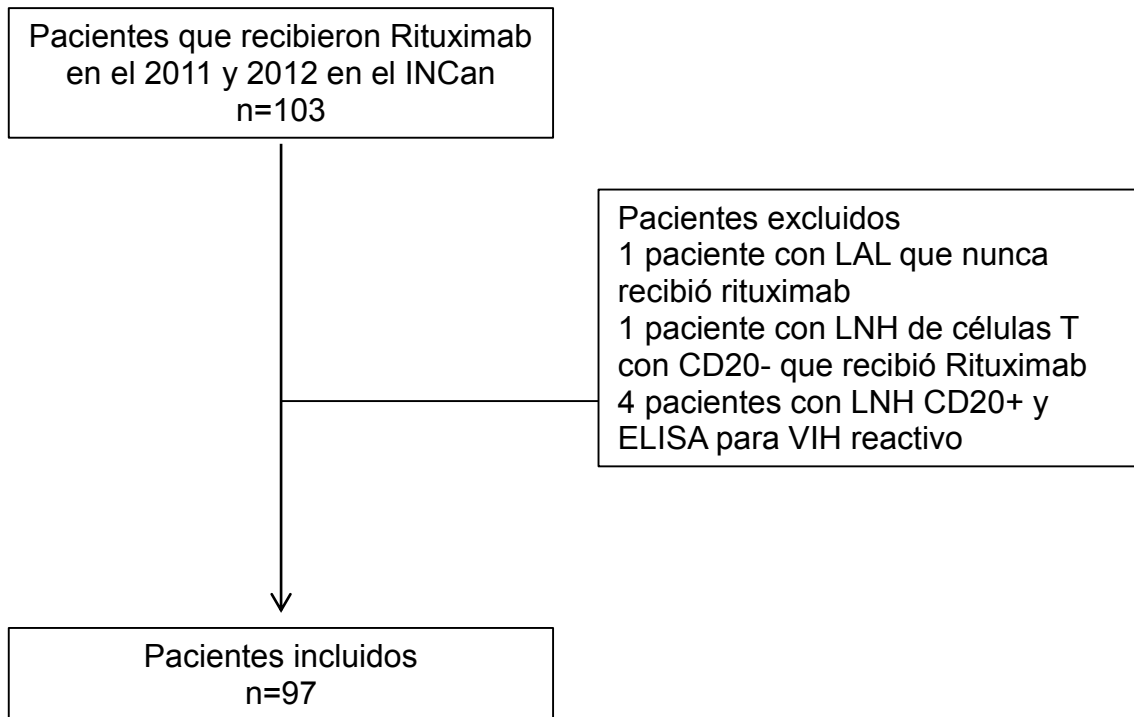


Tabla 1. Características generales

	Todos n=97	Sin infección n=62	Con Infección n=35	Valor de p
--	---------------	-----------------------	-----------------------	---------------

	n(%)	n(%)	n(%)	
Hombres	51 (52.6)	33 (53.2)	18 (51.4)	0.865
Edad* (años)	58 ± 14	58 ± 14	57 ± 13	0.710
Mayores de 60 años	44 (45.4)	28 (45.2)	16 (45.7)	0.958
Residencia				0.399
Occidente	3 (3.1)	2 (3.2)	1 (2.9)	
Oriente	12 (12.4)	7 (11.3)	5 (14.3)	
Centronorte	3 (3.1)	3 (4.8)	0	
Centrosur	71 (73.2)	47 (75.8)	24 (68.6)	
Sureste	1 (1)	0	1 (2.9)	
Suroeste	7 (7.2)	3 (4.8)	4 (11.4)	
Escolaridad				0.786
Analfabeta	11 (11.3)	6 (9.7)	5 (14.3)	
Básica	41 (42.3)	25 (40.3)	16 (45.7)	
Media	22 (22.7)	15 (24.2)	7 (20)	
Preparatoria y superior	23 (23.7)	16 (25.8)	7 (20)	
Comorbilidades	34 (35.1)	21 (33.9)	13 (37.1)	0.746
IMC* (kg/m ²)	27 ± 4	27 ± 5	27 ± 4	0.495
Meses de seguimiento*	19 ± 8	20 ± 7	17 ± 9	0.346
Fallecieron	15 (15.5)	4 (6.7)	11 (33.3)	0.001

IMC= índice de masa corporal

* Las variables cuantitativas se expresan con media ± DE

Tabla 2. Características del Linfoma

	Todos	Sin infección	Con Infección	Valor de p
--	-------	---------------	---------------	------------

	n=97	n=62	n=35	
	n(%)	n(%)	n(%)	
Tipo de Linfoma				0.208
Folicular				
DCGB	39 (40.2)	29 (46.8)	10 (28.6)	
Del Manto	52 (53.6)	29 (46.8)	23 (65.7)	
De la zona marginal	4 (4.1)	3 (4.8)	1 (2.9)	
De Burkitt	1 (1)	1 (1.6)	0	
	1 (1)	0	1 (2.9)	
Estadio				0.863
I	6 (6.2)	4 (6.5)	2 (5.7)	
II	15 (15.5)	11 (17.7)	4 (11.4)	
III	24 (24.7)	15 (24.2)	9 (25.7)	
IV	52 (53.6)	32 (51.6)	20 (57.1)	
Primer esquema de Qt				0.095
CHOP				
COP				
HiperCVAD	90 (92.8)	57 (91.9)	33 (94.3)	
EPOCH	5 (5.2)	5 (8.1)	0	
	1 (1)	0	1 (2.9)	
	1 (1)	0	1 (2.9)	
Dosis totales de rituximab*	10 ± 4	10 ± 4	10 ± 3	0.763
Falla al primer esquema	28 (28.9)	12 (19.4)	16 (45.7)	0.006
Estado actual del Linfoma				0.007
RC / RPT	61 (62.9)	45 (73.8)	16 (47.1)	
RP	14 (14.4)	9 (14.8)	5 (14.7)	
P/Re/Tr	20 (20.6)	7 (11.5)	13 (38.2)	

DCGB= Difuso de células grandes B; Qt= quimioterapia; RC= respuesta completa; RPT= remisión post-trasplante; RP= respuesta parcial; P= progresión; Re= recaída; Tr= transformación

* Las variables cuantitativas se expresan con media ± DE

Tabla 3. Características de los pacientes que fallecieron

	Vivos	Muertos	Valor de p
--	-------	---------	------------

	n=78	n=15	
	n(%)	n(%)	
Hombre	43 (55.1)	6 (40)	0.282
Edad* (años)	57 ± 13	60 ± 16	0.357
Mayores de 60 años	32 (41)	9 (60)	0.175
Comorbilidades	29 (37.2)	4 (26.7)	0.436
IMC* (kg/m ²)	28 ± 4	27 ± 4	0.412
Meses de seguimiento*	21 ± 7	11 ± 7	0.461
Tipo de Linfoma			0.064
Folicular			
DCGB	37 (47.4)	2 (13.3)	
Del Manto	35 (44.9)	13 (86.7)	
De la zona marginal	4 (5.1)	0	
De Burkitt	1 (1.3)	0	
	1 (1.3)	0	
Estadio			0.991
I	5 (6.4)	1 (6.7)	
II	13 (16.7)	2 (13.3)	
III	20 (25.6)	4 (26.7)	
IV	40 (51.3)	8 (53.3)	
Dosis totales de rituximab	11 ± 4	9 ± 4	0.814
Falla al primer esquema	14 (17.9)	11 (73.3)	0.000
Estado actual del Linfoma			0.000
RC / RPT			
RP	60 (76.9)	1 (7.7)	
P/Re/Tr	11 (14.1)	2 (15.4)	
	7 (9)	10 (76.9)	
Infecciones	22 (28.2)	11 (73.3)	0.001

IMC= índice de masa corporal; DCGB= difuso de células grandes B; Qt= quimioterapia; RC= respuesta completa; RPT= remisión post-trasplante; RP= respuesta parcial; P= progresión; Re= recaída; Tr= transformación

* Las variables cuantitativas se expresan con media ± DE

Tabla 4. Complicaciones infecciosas por síndrome y número de evento en el que se presentaron

Síndrome infeccioso	Total n (%)	1° n (%)	2° n (%)	3° n (%)	4° n (%)	5° n (%)	6° n (%)	7° n (%)
Fiebre y neutropenia	29 (35.8)	14 (48.3)	6 (20.7)	3 (10.3)	2 (6.9)	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (3.4)
IVU	11 (13.6)	6 (54.5)	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (9.1)	-	-	-
Neumonía	9 (11.1)	6 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	-	-	-	-
Colitis neutropénica	6 (7.4)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	-	1 (16.7)	-	1 (16.7)
Sepsis abdominal	5 (6.2)	2 (40)	1 (20)	-	2 (40)	-	-	-
IPYTB	5 (6.2)	1 (20)	-	1 (20)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	-
IRC	3 (3.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	-	-	-	-	-
ESI	1 (1.2)	-	1 (100)	-	-	-	-	-
ISNC	1 (1.2)	1 (100)	-	-	-	-	-	-
Otros	11 (13.5)	2 (18.2)	7 (63.6)	1 (9.1)	-	1 (9.1)	-	-

IVU= infección de vías urinarias; IPYTB= infección de piel y tejidos blandos; IRC= infección relacionada a catéter; ESI= enfermedad similar a influenza; ISNC= infección del sistema nervioso central

Tabla 5. Complicaciones infecciosas por síndrome y características clínicas

Síndrome infeccioso	Total n (%)	Dosis de rituximab*	NA*	LA*	DEH*
Fiebre y neutropenia	29 (35.8)	8 ± 4	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.2	6 ± 5
IVU	11 (13.6)	6 ± 4	4.3 ± 7.6	0.6 ± 0.6	7 ± 5
Neumonía	9 (11.1)	6 ± 4	2.5 ± 2.3	0.6 ± 0.6	10 ± 6
Colitis neutropénica	6 (7.4)	9 ± 1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	10 ± 8
Sepsis abdominal	5 (6.2)	9 ± 4	5.7 ± 4.9	0.6 ± 0.4	31 ± 57
IPYTB	5 (6.2)	7 ± 2	0.7 ± 0.9	0.5 ± 0.5	7 ± 3
IRC	3 (3.7)	11 ± 1	9.6 ± 12.3	0.4 ± 0.2	1 ± 2
ESI	1 (1.2)	3	0.3	0.2	6
ISNC	1 (1.2)	8	8.2	0.5	29
Otros	11 (13.5)	8 ± 3	2.1 ± 3	0.4 ± 0.4	11 ± 9
Total	81 (100)	8 ± 4	2.0 ± 4.4	0.4 ± 0.4	9 ± 14
Valor de p		0.121	0.001	0.155	0.001

NA= neutrófilos absolutos, LA= linfocitos absolutos; DEH= días de estancia intrahospitalaria

*Las variables cuantitativas se expresan con media ± DE

Tabla 6. Complicaciones infecciosas por agente etiológico y características clínicas

Agente etiológico	Total n (%)	Dosis de rituximab*	NA*	LA*	DEH*
Bacterias	30 (36.1)	7 ± 3	3.1 ± 6.3	0.4 ± 0.4	11 ± 21
Micobacterias	3 (3.6)	11 ± 4	6.5 ± 1.8	1.4 ± 0.8	11 ± 14
Hongos	3 (3.6)	8 ± 3	1.2 ± 2.1	0.1 ± 0.1	49 ± 59
Virus	1 (1.2)	4	6.4	0.7	8
Valor de p		0.915	0.001	0.001	0.001

NA= neutrófilos absolutos, LA= linfocitos absolutos; DEH= días de estancia intrahospitalaria

*Las variables cuantitativas se expresan con media ± DE

Tabla 7. Pacientes con infección por VIH

	Género	Edad	Tipo de Linfoma	Estatus enfermedad	Infección	Falleció
1	H	48	DCGB EC IVB	Progresión / Cuidados paliativos	Si	Si
2	H	24	DCGB EC IVBX	RC / Vigilancia	Si	No
3	H	51	DCGB EC IVBS	Progresión / Cuidados paliativos	Si	Se desconoce
4	M	53	DCGB EC IVBXS	Segundo ciclo de quimioterapia	Si	Si

H= hombre, M= mujer, DCGB= difícil de células grandes B, EC= estadio clínico, RC= respuesta completa

REFERENCIAS

1. Carson, K. R., A. M. Evens, E. A. Richey, T. M. Habermann, D. Focosi, J. F. Seymour, J. Laubach, S. D. Bawn, L. I. Gordon, J. N. Winter, R. R. Furman, J. M. Vose, A. D. Zelenetz, R. Mamtani, D. W. Raisch, G. W. Dorshimer, S. T. Rosen, K. Muro, N. R. Gottardi-Littell, R. L. Talley, O. Sartor, D. Green, E. O. Major and C. L. Bennett (2009). "Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project." Blood **113**(20): 4834-4840.
2. Evens, A. M., B. D. Jovanovic, Y. C. Su, D. W. Raisch, D. Ganger, S. M. Belknap, M. S. Dai, B. C. Chiu, B. Fintel, Y. Cheng, S. S. Chuang, M. Y. Lee, T. Y. Chen, S. F. Lin and C. Y. Kuo (2011). "Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports." Ann Oncol **22**(5): 1170-1180.
3. Gea-Banacloche, J. C. (2010). "Rituximab-associated infections." Semin Hematol **47**(2): 187-198.
4. Kaplan, L. D., J. Y. Lee, R. F. Ambinder, J. A. Sparano, E. Cesarman, A. Chadburn, A. M. Levine and D. T. Scadden (2005). "Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: AIDS-Malignancies Consortium Trial 010." Blood **106**(5): 1538-1543.
5. Kelesidis, T., G. Daikos, D. Boumpas and S. Tsiodras (2011). "Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review." Int J Infect Dis **15**(1): e2-16.

6. Labardini JR, e. a. (2011). "Oncoguía para Linfoma de Hodgkin." Cancerología **6**.
7. Labardini JR, e. a. (2011). "Oncoguía para Linfoma no Hodgkin." cancerología **6**.
8. Lanini, S., A. C. Molloy, P. E. Fine, A. G. Prentice, G. Ippolito and C. C. Kibbler (2011). "Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis." BMC Med **9**: 36.
9. Lanini, S., A. C. Molloy, A. G. Prentice, G. Ippolito and C. C. Kibbler (2013). "Infections in patients taking Rituximab for hematologic malignancies: two-year cohort study." BMC Infect Dis **13**: 317.
10. Nissen, J. C., M. Hummel, J. Brade, J. Kruth, W. K. Hofmann, D. Buchheidt and M. Reinwald (2014). "The risk of infections in hematologic patients treated with rituximab is not influenced by cumulative rituximab dosage - a single center experience." BMC Infect Dis **14**(1): 364.