



11242
(15) 1

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**CAMBIOS RADIOGRAFICOS PULMONARES EN PACIENTES
CON FIEBRE Y NEUTROPENIA ASOCIADA A
QUIMIOTERAPIA POR LEUCEMIA AGUDA**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE: RADIOLOGÍA E IMAGEN
P R E S E N T A :
DRA. LUCIA / CORTES CRUZ



IMSS

ASESORES DE TESIS:

**DR. FRANCISCO AVELAR GARNICA
DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA
DRA. MIRIAM ZAVALA PEREZ
DRA. CARMEN CABALLERO LUENGAS**

MEXICO, D.F.

2003

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

2

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



DR. JOSE HALABE CHEREM

Jefe de la División de Educación Médica e Investigación
Hospital de Especialidades del Centro Médico
Nacional siglo XXI.



DR. FRANCISCO AVELAR GARNICA

Jefe de Servicio de Radiología e Imagen del Hospital de
Especialidades del Centro Médico Nacional
siglo XXI IMSS.



DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA

Médico adscrito al Servicio de Hematología del Hospital de
Especialidades del Centro Médico Nacional
siglo XXI IMSS.



DRA. MIRIAM ZAVALA PEREZ

Médico adscrito al servicio de Radiología e Imagen del Hospital de
Especialidades del Centro Médico Nacional
siglo XXI IMSS.



DRA. CARMEN CABALLERO LUENGAS

Médico adscrito al servicio de Radiología e Imagen del Hospital de
Especialidades del Centro Médico Nacional
siglo XXI IMSS.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impre:

contenido de mi trabajo recepciona:

NOMBRE: Carte, Cruz Liza

FECHA: 16-01-03

FIRMA: _____

DEDICATORIA:

A mi hija Jessica por el amor y alegría que le has dado a mi vida.

A mi esposo Jesús por su amor y apoyo en los momentos mas difíciles "gracias".

A mi familia por el gran impulso a mis proyectos.

AGRADECIMIENTO:

**A mis maestros y compañeros.
Por lo que aportaron en mi desarrollo profesional.**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

Introducción	5
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Objetivo	10
Hipótesis	11
Pacientes y Métodos	12
Definición operacional de variables	14
Resultados	17
Comentarios	22
Conclusiones	26
Bibliografía	38

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Introducción:

Las leucemias agudas son trastornos caracterizados por una proliferación neoplásica maligna y la acumulación de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea. Hay dos categorías principales de leucemias agudas de acuerdo con el origen celular; las leucemias agudas mieloblásticas y las leucemias agudas linfoblásticas. Las leucemias mieloblásticas representan el 70-85% de los casos de leucemia del adulto y el resto son leucemias linfoblásticas ⁽¹⁾.

El tratamiento de las leucemias agudas del adulto ha experimentado un gran avance en los últimos 30 años. En la década de los cincuenta la mediana de supervivencia era de 3-6 meses ⁽²⁾. Actualmente, con nuevos esquemas de quimioterapia y gracias a los progresos en el tratamiento de soporte, se puede ofrecer curación hasta en el 30-50% de los casos y una supervivencia prolongada en otro grupo importante de estos pacientes ⁽³⁾.

El tratamiento agresivo de la enfermedad con altas dosis de quimioterapia no es inocuo, y lleva un riesgo alto de morbilidad, y mortalidad hasta del 5-25% por cada ciclo aplicado ⁽⁴⁾. En especial el uso de dosis altas de citarabina y el uso de corticoesteroides pueden influir sobre la intensidad de la neutropenia y la respuesta inmunitaria ⁽⁵⁾.

La mielosupresión es la complicación más importante de los ciclos de quimioterapia actuales; y esta es una combinación de alteraciones humorales y celulares de los mecanismos de defensa del huésped, sumadas a neutropenia severa ⁽²⁾.

La infección es la complicación más frecuente en los pacientes con inmunosupresión y neutropenia por quimioterapia. El número de infecciones aumenta dependiendo de la profundidad y duración de la neutropenia. En especial, cuando la cifra de neutrófilos es menor de 500 mm³ y la duración es mayor de 10 días el riesgo es mayor ⁽³⁾.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Prácticamente todos los microorganismos pueden ser responsables de cuadros de infección durante el periodo de neutropenia. Desde la década de los 80s y hasta la actualidad los gémenes más frecuentes aislados son Gram positivos y le siguen en frecuencia los Gram negativos y hongos ^(4,5). Esta incidencia de gémenes es en gran medida influida por el mayor uso de catéteres venosos por lapsos prolongados y el uso extensivo de profilaxis contra gémenes Gram. Negativos (por ejemplo con ciprofloxacina) en los pacientes neutropénicos ^(4,6,7).

La presencia de fiebre mayor de 38.5 grados en pacientes con neutropenia grave (neutrófilos totales menores de 500mm³) se asocia en 70% de las veces con procesos infecciosos ⁽⁵⁾; sin embargo solo en 30-50% de los casos se aíslan gémenes en los cultivos. Otras causas no infecciosas de fiebre en pacientes neutropénicos son principalmente síndrome paraneoplásico, reacción a transfusiones y fiebre por medicamentos ⁽⁴⁾.

La frecuencia de infiltrados pulmonares en esta situación oscila entre el 21% y 45% de los casos ^(8,9). Más frecuente se presenta después de la 2ª. Semana de la quimioterapia, y más de 50% de las veces los infiltrados pulmonares son bilaterales ⁽⁹⁾. En este grupo de pacientes los gémenes más frecuentes en un estudio fueron los Gram positivos ⁽⁹⁾, pero en otros tres los más frecuentes son los hongos ^(8,10,11).

En cuanto a los cambios radiológicos pulmonares, se han descrito infiltrados consolidativos, intersticiales, nodulares, cavitaciones, formación de micetomas, e incluso infiltrados alveolares difusos de forma bilateral, semejantes a los observados en casos de síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) ^(9,10,12,13). A pesar de esto, en muchas ocasiones los infiltrados son descritos como inespecíficos, y esto hace necesario realizar otros estudios como la tomografía.

La tomografía computada a sido utilizada en el diagnóstico de anomalías del parénquima pulmonar y en algunas patologías

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

específicas como la aspergilosis pulmonar, muestra una mayor sensibilidad y especificidad que la radiografía simple ⁽¹⁴⁾. Existen reportes pequeños de estudios de patología pulmonar donde se incluyen pacientes inmunosuprimidos transplantados de medula ósea, con SIDA, leucemias, síndromes mielodisplásicos y linfomas con resultados semejantes ^(11,15,16,17,18).

La identificación de patología pulmonar se ha visto que tiene relevancia pronóstica. En un estudio comparativo se apreció un 50% de mortalidad en pacientes neutropénicos que presentaban fiebre mas infiltrados pulmonares, frente a solo 20% de los que solo presentaban la fiebre ⁽¹⁹⁾.

En base a la información previa, es posible que los estudios con tomografía permitan identificar un mayor número de pacientes con estadios incipientes de afección pulmonar y de esta forma puedan iniciar un tratamiento más temprano.

La mayoría de la información sobre este tema resulta de trabajos realizados durante la década de 1980 y los primeros años de los 90s; y tomando en cuenta los nuevos esquemas de quimioterapia, nosotros creemos que es relevante el definir de una forma mas precisa el papel de la radiografía y de la tomografía de tórax en el estudio de la patología pulmonar de pacientes con leucemia aguda con inmunosupresión, neutropenia y fiebre. El presente trabajo tiene como objeto el definir utilidad de la radiografía simple de tórax y papel de la tomografía en el estudio de este tipo de pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION

Los pacientes adultos con mielosupresión y neutropenia asociada a quimioterapia, sufren procesos infecciosos frecuentes, por ello cuando presentan un episodio febril, de manera rutinaria se toman estudios para ubicar el sitio de la infección.

Uno de los sitios más frecuentemente afectados es el tracto respiratorio y específicamente a nivel pulmonar. Por este motivo la radiografía de tórax esta incluida dentro de los estudios tomados en forma rutinaria. Cuando se determina la existencia de algún tipo de infiltrado en la radiografía este casi siempre es de tipo infeccioso.

La tomografía de tórax podría también ser útil en el estudio de estos pacientes. En algunos reportes tiene incluso mayor sensibilidad para identificar infiltrados pulmonares ⁽¹¹⁾.

La presencia de infiltrados pulmonares puede tener relevancia pronóstica, pues algunos estudios los asocian con mayor mortalidad cuando estos están presentes.

La identificación de infiltrados pulmonares en forma temprana, podría auxiliar al médico a tomar decisiones; y de acuerdo al tipo de infiltrados puede inferir etiologías probables. Ello podría conducir a un mayor éxito en el tratamiento y también en el pronóstico de supervivencia del paciente.

En nuestro hospital se tiene una gran población de pacientes con neoplasias hematológicas, una de las cuales es la leucemia aguda; y si este estudio logra modificar alguna visión respecto al abordaje de la patología pulmonar y su tratamiento, ello redundara en el bienestar de los pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de los infiltrados pulmonares en la radiografía y la tomografía de tórax en pacientes con neutropenia y fiebre asociada a quimioterapia por leucemia aguda?

¿Existe alguna relación entre las alteraciones pulmonares en la radiografía de tórax y la tomografía y los gérmenes identificados en los cultivos?

¿Existe alguna relación entre la presencia de infiltrados pulmonares y el pronóstico de vida en estos pacientes?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

- 1.- Valorar la frecuencia y las características de los infiltrados pulmonares en pacientes con mielosupresión, neutropenia y fiebre asociada a quimioterapia por leucemia aguda.
- 2.- Determinar la utilidad de la radiografía de tórax y la tomografía en la detección de infiltrados pulmonares en este grupo de pacientes.
- 3.- Determinar cuales son los gérmenes mas frecuente asociados a infiltrados pulmonares en este grupo de pacientes.
- 4.-Determinar si existe relación entre la presencia de infiltrados pulmonares y el pronóstico de la enfermedad y sobrevida del paciente

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HIPOTESIS

- 1.- Son mas frecuentes los infiltrados pulmonares cuando se analizan por tomografía de alta resolución en comparación con la radiografía simple de tórax
2. – Existe una relación entre gérmenes e infiltrados pulmonares y se espera encontrar una mayor frecuencia de Gram positivos y hongos
- 3.-los pacientes con infiltrados pulmonares tienen mayor mortalidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio

Cohorte prospectivo.

Universo de Trabajo

El estudio se llevo a cabo con pacientes referidos del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI. Fueron incluidos pacientes adultos con diagnostico establecido de leucemia aguda, que hubieran recibido tratamiento con quimioterapia y que presentaron episodios de fiebre durante la fase de neutropenia. Los datos clínicos y de laboratorio fueron obtenidos de los expedientes, los datos radiológicos se obtuvieron del archivo del servicio de radiología e imagen.

Criterios de inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico establecido de leucemia aguda linfoblástica ó mieloblástica.
- b) Que se encuentren en mielosupresión y neutropenia por quimioterapia
- c) Que su cuenta de neutrófilos sea \leq de 500.
- d) Presencia de fiebre \geq 38 grados no asociada a otro factor conocido (Transfusión, medicamentos, etc.).
- e) Que se cuente con radiografía de tórax basal

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Criterios de exclusión

- a) Datos clínicos, de laboratorio o radiológicos incompletos

Criterios de no-inclusión

- a) Pacientes con patología pulmonar conocida previamente.
b) Pacientes con VIH/SIDA
e) Pacientes embarazadas

DESCRIPCION DE VARIABLES**Independiente**

- 1.-Tipo de leucemia aguda
- 2.- Fiebre
- 3.-Grado de neutropenia y duración
- 4.-Edad
- 5.-Sexo
- 6.-Tipo de quimioterapia
- 7.-Tipo de gérmenes en los cultivos
- 8.-Tratamiento antibiótico
- 9.-Co-morbilidad

Dependiente

- 1.-Cambios radiográficos pulmonares
- 2.-Sobrevida del paciente a la resolución de la neutropenia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

- 1) Leucemia aguda: neoplasia de origen hematopoyético, mieloblástica ó linfoblástica de acuerdo al origen celular. Se incluirán aquellos casos corroborados por medio de aspirado Medular, biopsia de hueso con histoquímica, inmunofenotipo. Tipo de variable: cualitativa, escala de medición nominal.
- 2) Fiebre: En pacientes con leucemia aguda y pos-quimioterapia se define por la presencia de temperatura de 38 grados continua por mas una hora ó bien la presencia fiebre mayor de 38.3 grados una sola vez ⁽²⁰⁾. Tipo de variable: cuantitativa continua.
- 3) Neutropenia: cuenta de neutrófilos totales \leq de 500, ó \leq de 1000 pero con tendencia próxima a ser \leq 500 $\text{mm}^{-3(20)}$. Se tomara la cifra absoluta de una biometría hemática tomada en un periodo máximo de 24 horas al evento de la fiebre. Variable cuantitativa continua.
- 4) Género: años cumplidos al momento del diagnostico de la enfermedad mayor de 16 años. Variable cuantitativa.
- 5) Sexo: Masculino o femenino. Variable cualitativa nominal.
- 6) Cambios radiográficos pulmonares: estos se definirán con base a patrones de imagen torácicos ya pre-establecidos.
 - a) alveolar o consolidativo
 - b) intersticial
 - c) Nodular
 - d) cavitario o quistico
 - e) calcificado
 - f) atelectasia
 - g) Inespecifico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 7) Quimioterapia: Consiste en la aplicación de fármacos predeterminados en esquemas ya establecidos del servicio de hematología. Para leucemia aguda mieloblástica incluyen citarabina, idarrubicina ó daunorrubicina, y etopósido. Para leucemia aguda linfoblástica ciclofosfamida, daunorrubicina, vincristina, esteroide, metotrexate, citarabina, L-asparginasa y 6-mercaptopurina. Todos los esquemas son mieloablativos y producen mielosupresión y neutropenia durante un promedio de 2-4 semanas.

PROCEDIMIENTOS

En todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda al ingresar al hospital se obtuvo una radiografía basal de tórax. Cuando estos pacientes presenten fiebre durante la fase de neutropenia por quimioterapia, el manejo médico fue de acuerdo a las directrices del Servicio de Hematología, pero se hizo énfasis en la toma de hemocultivos y cultivos de expectoración. Los estudios de imagen como la radiografía de tórax y el estudio de tomografía de alta resolución se tomó en las primeras 24 horas si el paciente cumplió los requisitos del protocolo. Adicionalmente se tomó biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática y renal cada 48-72 horas hasta la resolución de la neutropenia. Técnicamente la radiografía de tórax se realizó de forma ideal en posición de pie, en proyección posteroanterior, en inspiración profunda y con técnica convencional. La tomografía de alta resolución se realizó con un tomógrafo Sytec 3000 de General Electric, el paciente se colocó en posición supina y se exploró desde los vértices pulmonares hasta la región más caudal de los ángulos costofrénicos. Los cortes con un intervalo de 10 mm, con 1 mm de espesor y Milliampereage de 130 ⁽²³⁾. Los datos de imagen se obtuvieron del análisis de las placas de radiografía de tórax y la tomografía, los infiltrados se calificaron de acuerdo a los patrones ya señalados. Finalmente los datos clínicos y de imagen fueron anotados en la hoja de registro especialmente diseñada para este estudio (**ANEXO I**).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONSIDERACIONES ETICAS

Consideramos no se incurre en faltas a la ética, al solo utilizar para el estudio información ya existente en los expedientes clínicos y radiológicos; así como también, no existen situaciones experimentales en los pacientes. Sin embargo se notificara al comité de ética para que se corrobore la absoluta confidencialidad al hacer uso de los recursos de nuestro hospital.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- Médicos del servicio de Radiología e imagen y Hematología
- Archivos clínicos y radiológicos del hospital
- Sistema de computo personal
- Pacientes: se tienen aproximadamente 60 casos por año con diagnostico de leucemia aguda y aproximadamente 75% reciben quimioterapia citotóxica y cursan con mielosupresión, neutropenia y fiebre.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS:

Se estudiaron 20 pacientes, pero 2 se excluyeron (uno por perdida de estudios radiográficos y otro por diagnóstico de Linfoma no Hodgkin). De los 18 pacientes restantes, 9 fueron mujeres (50.0%) y 9 hombres (50.0%), la edad promedio fue de 33.8 años y el rango de 17 a 77 años. Los pacientes tenían diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica en 11 casos (61.1%) y leucemia aguda mieloblástica en 7 casos (38.8%). La quimioterapia que recibieron los pacientes en todos los casos fue mielosupresora y con objeto de producir remisión de la enfermedad o prolongar la duración de la misma. En la **tabla 1** se describen las características de los pacientes.

Tabla no.1 Características generales de los pacientes

CASO	EDAD	SEXO	DIAGNOSTICO	QUIMIOTERAPIA (protocolo)	CO- MORBILIDAD
1	30	F	LMA M3	AIDA	NO
2	19	F	LLA L2	ARAC/MITX	NO
3	27	M	LLA L2 T	HiperCVAD	NO
4	23	F	LLA L2	HiperCVAD	NO
5	17	M	LLA L2	HiperCVAD	NO
6	19	F	LLA L2	ARAC/MITX	NO
7	19	F	LLA L2	ARAC/VP16	NO
8	45	F	LGC/LMA	ARAC/VP16	DM2
9	51	M	SMD/LMA	ARAC/IDA	NO
10	77	M	LMA M0	ARAC/IDA	EPOC
11	19	F	LLA L2	HiperCVAD	NO
12	55	F	SMD/LMA	ARAC/IDA	CARD.ISQ.
13	24	M	LLA L2	HiperCVAD	NO
14	57	M	LLA L2	CFA/MITX/VP16	NO
15	25	M	LMA M1	ARAC/IDA	NO
16	22	F	LLAL L2	HiperCVAD	NO
17	27	M	LLA L2 T	HiperCVAD	NO
18	54	M	LMA M0	ARAC/IDA	NO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Todos los pacientes estuvieron hospitalizados hasta que termino la quimioterapia y se recuperaron de la mielosupresión. En todos los casos antes de la aparición de la fiebre en el periodo de neutropenia, los pacientes recibieron profilaxis contra gérmenes Gram negativos y contra hongos con ciprofloxacina e itraconazol a dosis de 500 mg y 100 mg al día respectivamente. La fiebre se presento entre el día 5 y 23 luego de iniciar la quimioterapia (promedio 12.3 días) y la intensidad de la misma oscila entre 38 y 39.5 grados centígrados (promedio 38.5 grados). La presión arterial estuvo alterada solo en 2 casos de 90/60 mmHg y en el resto, lo mismo que los otros parámetros fueron normales. Hematológicamente los pacientes a este tiempo mostraban importante mielosupresión; la hemoglobina fue de 7 a 11.5 g/dl (promedio 9.1), los leucocitos de 100 a 1400 mm³ (promedio 455), la cuenta total de neutrófilos de 0 a 200 mm³ (promedio 44) y la cifra de plaquetas de 8000 a 119 000 mm³ (promedio 22 000).

MANIFESTACIONES CLINICAS Y TRATAMIENTO

Al momento de iniciar con la fiebre solo 3 pacientes (16%) tenían manifestaciones de problema respiratorio [taquipnea (3), disnea (2), estertores crepitantes (2)]; sin embargo, en los días siguientes la suma casos con este problema llego hasta 5 (27%), y 2 casos fue necesario apoyarlos con ventilación mecánica respiratoria. Otro tipo de procesos infecciosos distintos al respiratorio fueron identificados en un tiempo posterior en 3 pacientes: uno de ellos con una otitis media aguda bilateral, otro un síndrome diarreico autolimitado y otro mas con candidiasis oral extensa. Ninguno de los pacientes que curso con problema respiratorio curso al mismo tiempo con otro proceso infeccioso que fuera evidente.

El tratamiento médico iniciado en 16 de los 18 los casos fue el de ceftazidima y amikacina a dosis habituales de 2 g cada 8 hrs. y 1 g cada 24 hrs. respectivamente. Un caso inicio con esquema de meropenem y amikacina y otro mas con cefepime y amikacina. Todos los pacientes mantuvieron la profilaxis con itraconazol a la dosis mencionada. En los días siguientes del inicio de la fiebre en 2 casos se adiciono vancomicina y en 5 de ellos se agrego anfotericina B.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RADIOGRAFIA DE TORAX Y TOMOGRAFIA

En el estudio de radiografía de tórax simple tomado en el primer día el resultado fue anormal en 5 casos (27.7%). Una imagen sugestiva de proceso infeccioso dado por infiltrado alveolar se encontró en 2 casos (11%) y en 3 casos se encontraron otras alteraciones. En el estudio tomográfico tomado en el mismo día la presencia de alteraciones se reporta en 8 casos (44%) y en todas ellas el patrón de infiltrado alveolar fue una constante. Los hallazgos de la placa simple fueron corroborados en la tomografía y además este último estudio mostró nuevos infiltrados alveolares en 6 casos que no fueron visibles con el estudio radiográfico simple. Los 2 casos con infiltrado alveolar en el estudio simple cursaron con síndrome clínico de problema pulmonar y 5 de los 8 casos demostrados por la tomografía también cursaron con el. En la **tabla 2** se revisan los datos clínicos y de imagen de problema respiratorio.

Tabla no. 2 Correlación de datos clínicos y de imagen de problema respiratorio

CASO	DATOS CLINICOS	RADIOGRAFIA DE TORAX	TOMOGRAFIA DE TORAX
1	Sí	Si	Si
6	Sí	Si.	Si
8	Sí	Si *	Si
9	No	No	Si
10	Sí	Si *	Si
11	No	No	Si
17	No	No	Si
18	Sí	Si *	Si

* infiltrados distintos al alveolar.

Los hallazgos completos de la radiografía de tórax y la tomografía de alta resolución se muestra al final en el la **tabla número 5** y en las

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

figuras 1 a 8. En especial se destaca en la tomografía la mayor frecuencia de infiltrados alveolares, derrames pleurales y reticulares que no se aprecian en el estudio simple de tórax.

RESULTADOS DE CULTIVOS

Los cultivos realizados fueron hemocultivos en 15 pacientes y cultivos de expectoración y urocultivo en 2 casos; el primero con flora no patógena y el segundo sin desarrollo. De los 15 hemocultivos realizados se desarrollo algún germen en 8 casos (53.3%) y de ellos los gérmenes más frecuentes fueron Gram negativos en 4 casos (50%), Gram positivos en 3 casos (37.5%) y hongos en 1 caso (12.5%). Los gérmenes mas frecuentemente aislados fueron E. Coli en 3 casos, estreptococo viridans en 2 casos y con un caso se encontraron enterócoco cloacae, estreptococo viridans y cándida sp. De los 5 pacientes que cursaron con cuadro clínico de problema pulmonar en 3 de se aisló un germen (60%) y de los 8 que cursaron con datos radiográficos en 5 de ellos se aisló un germen (62.5%). La frecuencia de gérmenes aislados entre los 10 pacientes sin datos clínicos o radiográficos de problema pulmonar fue de solo 3 casos (30%). Los gérmenes que más frecuente se encontraron en los pacientes con datos clínicos o radiográficos de proceso infeccioso pulmonar fueron Gram negativos (60%), Gram positivos (20%) y hongos (20%); por otro lado, en los pacientes sin datos clínicos o de imagen de problema pulmonar los gérmenes más frecuentes fueron Gram positivos (66.6%) y luego Gram negativos (33.3%). En la **tabla 3** se correlaciona los resultados de cultivos con los datos clínicos y de imagen de problema pulmonar, y su evolución.

ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD

Los días de estancia promedio de todos los pacientes fue de 22 días, fue de 21.5 días para los pacientes con datos clínicos o radiográficos de problema respiratorio y fue de 22.5 días para los pacientes sin estos problemas. En cuanto a la evolución, 4 (50%) de los pacientes con proceso infeccioso pulmonar por imagen fallecieron; en tanto, no se registro ningún fallecimiento entre los pacientes que no tuvieron infiltrados pulmonares (**tabla 3**).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla no. 3 Correlación de los cultivos con los datos clínicos o de imagen de problema pulmonar y su evolución

CASO	CULTIVO	CLINICO	RADIOGRAFIA DE TORAX	TOMOGRAFIA DE TORAX	EVOLUCION
1	S/d	Sí	Sí	Sí	Falleció
2	E. Coli	No	No	No	Resolvió
4	S: Viridians	No	No	No	Resolvió
5	S. Epidermis		No	No	Resolvió
6	E. Cloacae	Sí	Sí	Sí	Falleció
8	S/d	Sí	No	Sí	Falleció
9	E. Viridans	No	No	Sí	Resolvió
10	cándida Sp.	Sí	No	Sí	Falleció
11	S/d	No	No	Sí	Resolvió
17	E. Coli	No	No	Sí	Resolvió
18	E. Coli	Sí	No	Sí	Resolvió

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

COMENTARIOS:

La presencia de fiebre e infiltrados pulmonares es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos; sin embargo, su incidencia es variable de acuerdo a su origen, duración, intensidad y lo abrupto de la presentación ⁽²⁰⁾. Por este motivo nosotros decidimos estudiar este problema solo en pacientes con leucemia aguda pues luego de la quimioterapia padecen de manera regular neutropenia grave por un lapso de 2-4 semanas de duración. Los primeros estudios que revisaron este problema lo hicieron solo con la radiografía de tórax y detectaron infiltrados en 20% de los pacientes ^(9,10), la mayoría son poco específicos; y sin embargo, se pueden asociar con mortalidades tan altas como del 40 a 50% ^(21,22) en especial con infiltrados difusos ⁽¹⁹⁾. La baja sensibilidad de la radiografía de tórax en etapas tempranas a sido atribuida a que una baja cuenta de neutrófilos produce un escaso proceso inflamatorio ⁽²⁰⁾.

La tomografía computada a mostrado ser mas útil que la radiografía simple en el estudio de muchas patologías pulmonares ⁽²³⁾, y la TAC de alta resolución a mostrado ser aun mejor en el estudio de infiltrados difusos, intersticiales, micro-nodulares ^(15,23) y en el estudio de aspergilosis ⁽¹⁴⁾. En los primeros años de la década de los 90s los primeros estudios en pacientes inmunosuprimidos se realizaron en trasplantados de medula ósea, y en ellos se demostró que la tomografía de alta resolución era mejor al estudio simple ^(16,18). En pacientes con leucemia aguda solo entramos un estudio donde se compara la utilidad de la radiografía simple contra la tomografía de alta resolución; sin embargo a diferencia de nosotros, ellos tomaron los estudios de imagen hasta trascurridas 48 horas del inicio de la fiebre e incluyeron pacientes con otras entidades hematológicas además de leucemia aguda ⁽¹¹⁾. Nosotros encontramos infiltrados pulmonares sugestivos de proceso infeccioso en 11% de las radiografías de tórax y 44% de las tomografías de alta resolución. Ellos encontraron una incidencia de infiltrados pulmonares en 13% de los estudios radiográficos y la tomografía los revelo en 61.5% ⁽¹¹⁾. Algunos datos comparativos entre el nuestro, y otros estudios donde se estudiaron pacientes con neoplasias hematológicas e infiltrados pulmonares se muestran en la **tabla 4**.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla no. 4 Comparativa de hallazgos de infiltrados pulmonares en cuadros distintos estudios donde se incluyeron pacientes con neoplasias hematológicas.

ESTUDIOS	Larson, ⁽¹⁰⁾ cols.1988	Ewig, ⁽⁹⁾ cols.1998	Maschmeyer, ⁽⁸⁾ cols 1994	Heussell, ⁽¹¹⁾ cols.1997	CMNSXXI 2002
Pacientes	40	123	295	87	18
Edad promedio	43 años (17-74)	57 años (21-74)	50 años (16-80)	47 años (18-80)	33 años (17-77)
Diagnostico					
LMA	40	89	168	37	7
LLA	-	23	44	12	11
SMP/SLP	-	11	-	9	-
LnH	-	-	29	19	-
SMD	-	-	-	1	-
Otros	-	-	28	8	-
Infiltrados Rx tórax	21%	21%	45% *	14%	11%
Infiltrados TAC AR	-	-	45% *	61%	44%
gérmenes aislados	31%	40%	25%	29%	62%
Gram. pos.	?	52%	32%	34%	20%
Gram neg.	?	36%	23%	7%	60%
Hongos	78%	11%	44%	58%	20%
Mortalidad	70%	43%	31%	?	50%

LMA= leucemia mieloide aguda, LLA= leucemia linfoide aguda, SMP= síndrome mieloproliferativo, SLP= síndrome linfoproliferativo, LnH= linfoma no Hodgkin, SMD= síndrome mielodisplásico, AR alta resolución

* Se informa la cifra global de radiografía de tórax + TAC AR.

Las características de los infiltrados pulmonares es un tema analizado con poca profundidad; la mayoría ha valorado su valor pronostico^(8,9,10,11), pero poco se a hecho por correlacionar el tipo de infiltrado con alguna etiología. La suma de dos estudios^(9,10) que desglosan este apartado muestra que los infiltrados mas frecuentes son intersticiales

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

(44%), alveolares (39%) y los sugestivos de infección fúngica (cavitaciones, micetomas, nodulares, parches, difusos o infiltrados con borde en cuña con base pleural) en 16%. En nuestro estudio diferenciando la radiografía y la tomografía, en el primero encontramos 11% de infiltrados alveolares y 11% de radio-opacidades difusas; y en el segundo en 44% de los pacientes encontramos solo infiltrados alveolares. Nosotros tomamos como base para poder definir una posible etiología infecciosa [que se presenta en 2/3 partes de los pacientes neutropénicos con fiebre ⁽⁹⁾] solo los infiltrados alveolares. Aunque sabemos que la hemorragia, el edema pulmonar y también la infiltración neoplásica pueden producir infiltrados semejantes, razonablemente por clínica descartamos las primeras dos opciones y la tercera la descartamos por tener en todos los casos una radiografía basal normal. En cuanto a otros tipos de infiltrados, los sugestivos de infección micótica son altamente característicos en este tipo de pacientes ⁽²³⁾, sin embargo los infiltrados intersticiales son más difícil de valorar pues las etiologías relacionadas son más amplias. Dentro de ellas es posible una infección bacteriana en fase muy temprana y también una infección viral; sin embargo, esta última suele ser frecuente en casos que cursan con inmunodeficiencia celular como los pacientes trasplantados, pero su importancia en pacientes neutropénicos parece ser mínima ^(20,23).

En cuanto a la etiología de los procesos infecciosos nosotros encontramos gérmenes en 53% de todos los casos, y fue 62 y 30% entre pacientes con infiltrados pulmonares y sin ellos respectivamente. En contraste, los estudios previos han aislado gérmenes en menos de un tercio de los casos con infiltrados ⁽²⁰⁾. De acuerdo al tipo nosotros encontramos más frecuente Gram negativos, mientras en los otros estudios los más frecuentes fueron los hongos entre 44 y 78% ^(10,11). Atribuímos este resultado a una poca representatividad de nuestro estudio en este rubro por el número de pacientes, sin embargo también puede ser influida por el hecho de que pocos pacientes se sometieron a procedimientos diagnósticos invasivos como broncoscopia, biopsias abiertas o transtorácicas y también es posible a deficiencias en los medios de cultivo. Se sabe que los cultivos de hongos son especialmente difíciles ⁽²⁴⁾ por lo cual todo ello debe hacernos revalorar los procedimientos de diagnóstico. Por el momento y aunque nosotros no corroboramos estas cifras, se antoja que si

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

incidencia de hongos es tan alta: ¿se podría utilizar anfotericina una vez que se identifican los infiltrados pulmonares en estos pacientes?

Finalmente vale la pena mencionar que algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de infiltrados pulmonares en este tipo de pacientes son los siguientes: 1) edad mayor de 60 años, 2) antecedente de neumonía fúngica previa, 3) uso de esteroides previo a la quimioterapia y 4) estado séptico al inicio del proceso febril ^(8,9,10).

TRFIC CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES:

1 - Los infiltrados pulmonares en pacientes neutropénicos con leucemia aguda son frecuentes y la tomografía de alta resolución muestra ser superior a la radiografía de tórax en la identificación de infiltrados alveolares, reticulares y pleurales. Creemos que a la par de la radiografía simple se puede tomar una tomografía y otra opción razonable es tomarla si el estudio de tórax simple es normal y el paciente persiste febril mas de 48 horas a pesar del tratamiento empírico sin existir otra causa que la explique.

2 - Los gérmenes asociados a los infiltrados pulmonares es causa de incertidumbre, nosotros encontramos predominio de Gram negativos pero otros estudios encuentran Gram positivos y hongos. Creemos que en este contexto es conveniente impulsar que se mejoren en los protocolos de estudio, en especial en lo que se refiere a cultivos de hongos.

3 - Los infiltrados pulmonares en pacientes con neutropenia y fiebre se asocian a mal pronostico y con alto riesgo de muerte. Ellos deben ser vigilados de forma estrecha dándose todo el soporte necesario.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla no. 5: Características de los infiltrados pulmonares de acuerdo al reporte del estudio simple y la tomografía de alta resolución de tórax

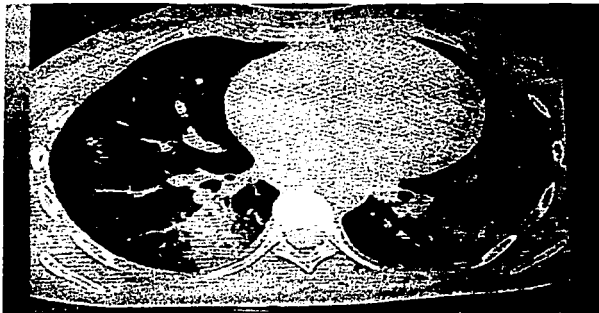
CASO	RADIOGRAFIA DE TORAX	TOMOGRAFIA DE ALTA RESOLUCIÓN
1	Ocupación alveolar derecha, lóbulo medio e inferior	Derrame pleural bilateral, Ocupación alveolar bilateral, lóbulo medio e inferior derecho y lóbulo inferior izquierdo
6	Ocupación alveolar basal derecho	Ocupación alveolar lóbulo medio e inferior derecho, lóbulo superior e inferior izquierdo. Bronquiectasias.
8	Derrame pleural izquierdo	Derrame pleural izquierdo, ocupación alveolar basal izquierdo. Patrón reticular derecho
9	Normal	Ocupación alveolar de lóbulo medio e inferior derecho e inferior izquierdo
10	Radio-opacidades parahiliares difusas	Derrame pleural bilateral. Ocupación alveolar lóbulo inferior izquierdo. Patrón reticular bilateral.
11	Normal	Derrame pleural derecho. Ocupación alveolar lóbulo medio e inferior derecho
17	Normal	Ocupación alveolar basal derecho
18	Derrame pleural derecho e intracisural. Radio-opacidad difusa derecha	Derrame pleural tabicado derecho. Ocupación alveolar lóbulo medio derecho

TECIS CON
FALLA DE ORIGEN



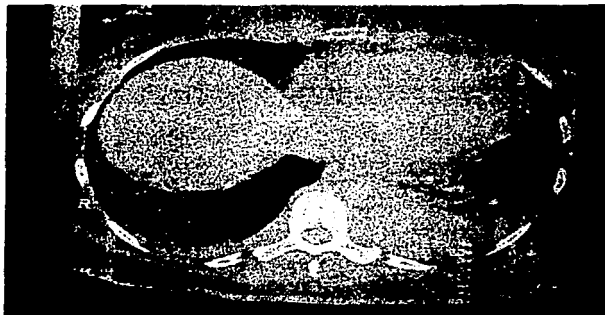
Caso 1: Radiografía: Ocupación alveolar derecha, lóbulo medio e inferior
TAC: Derrame pleural bilateral, Ocupación alveolar de predominio izquierdo

TFCIS CON
FALLA DE ORIGEN



Caso 6: Radiografía: Ocupación alveolar basal derecho
TAC. Ocupación alveolar lóbulo medio y lóbulo inferior izquierdo.

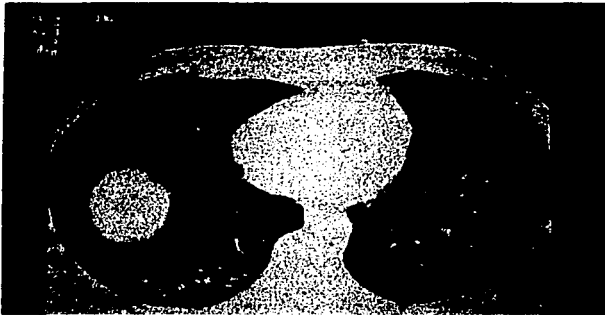
TFESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Caso 8: Radiografía: Derrame pleural izquierdo

TAC: Derrame pleural izquierdo, ocupación alveolar basal izquierdo y patrón reticular derecho

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Caso 9: Radiografía: normal

TAC: Ocupación alveolar de lóbulo inferior derecho.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

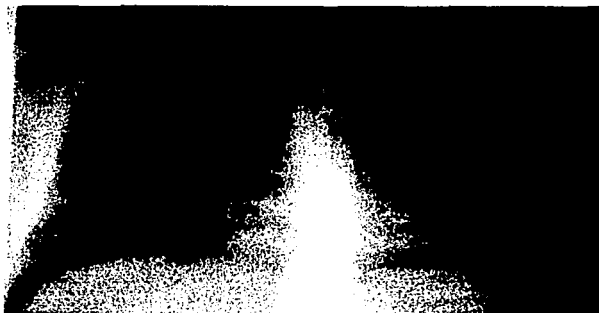


Caso 10: Radiografía: radiopacidades difusas
TAC: Derrame pleural bilateral, ocupación alveolar parahiliar izquierdo.

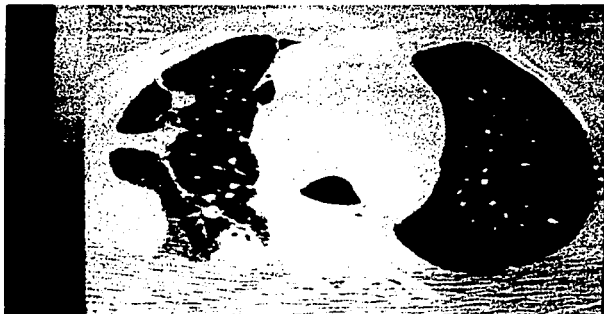


Caso 11: Radiografía: normal.
TAC: Ocupación alveolar bilateral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Caso 17: Radiografía: normal.
TAC: Ocupación alveolar basal derecho.



Caso 18: Radiografía: Derrame pleural derecho e intercisural. Radio-opacidad difusa derecha. TAC: Derrame pleural tabicado derecho. Ocupación alveolar lóbulo medio derecho

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexo I

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA**

PROTOCOLO: Cambios radiográficos pulmonares en pacientes con fiebre y neutropenia asociada a Quimioterapia por leucemia aguda

Nombre: _____ Cédula _____
Edad: _____ Sexo _____ Cama _____ Fecha _____

Diagnostico: _____
Co-morbilidad: _____
Quimioterapia: _____ Día pos-quimioterapia _____
Laboratorio: Hb _____ leucos _____ NT _____ plaquetas _____
SV: T° _____ FC _____ FR _____ T/A _____
Profilaxis antimicrobiana: sí _____ no _____ cual _____
Signos o síntomas de infección respiratoria: sí _____ no _____
cuales _____

Radiografía de tórax (basal) _____

Radiografía (día 0): _____

Radiografía (día 8) _____

Tomografía (día 0) _____

Reporte de Hemocultivos _____

Tratamiento antibiótico iniciado: _____

Días de estancia: _____

Evolución del paciente: (resolución) (falleció)

TRFIC CON
FALLA DE ORIGEN

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	S	O	N	D	E	F	M	A	M
BIBLIOGRAFIA	X	X	X	X	X				
ELABORACION DE PROTOCOLO				X	X	X	X	X	X
RECOLECCION DE DATOS							X	X	X
PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE INFORMACION									X
ESCRITURA DE TESIS									X

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Williams: Hematology. 6ª. edition. Ed. McGraw-Hill. 2001.
- 2.- J.Sans-Sabrafen. Hematología clínica. 3ª. Ed. Editorial Mosby/Doyma libros. 1994.
- 3.- American Society of Hematology (ASH). Hematology 1999.
- 4.- Scott DY, et al. Fever associated with chemotherapeutic-induced Neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Opp Infect Disease.* 1998; 11:397-400.
- 5.- Pizzo PA. Management of fever in-patient with cancer and treatment Induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328(18): 1323-1332.
- 6.- Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, et al. Quinolone-based antibacterial Chemoprophylaxis in neutropenic patient: effect of augmented gram-Positive activity on infectious mobility. *Ann Intern Med.* 1996; 125:183-190.
- 7.- Kinsey SE. Experience with teoclopanin in non-inpatient therapy in Children with central line infections. *Eur J Heamatol* 1998; 59(supp62) 11-14.
- 8.- Maschmeyer G, et al. Pulmonar infiltration in febrile patient with neutropenia. *Cancer* 1994;73:2296-2304.
- 9.- Ewing S, Glasmacher A, Ulrich B, et al. Pulmonary infiltrates in neutropenic patient with acute leukemia during chemotherapy. Outcome and prognostic factors. *Chest* 1998; 114:444-451.
- 10.- Larson R, Robertson MJ. Et al. Recurrent fungal pneumonias in patient with acute nonlymphocitic leukemia undergoint multiple curses of the intensive chemotherapy. *Am J Med* 1988; 84:233-39.
- 11.- Heussel CP. Et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patient: use of thin-section CT. *AJR* 1997;169:1347-1353.
- 12.- Laufe MD, Simon RH, Flint A, et al. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patient. *Am J Med* 1986; 80:1022-1026.
- 13.- Ognibene FP, Martin SE, Parker MM, et al. Adult respiratory Distress syndrome in-patient with severe neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315(9): 547-551.
- 14.- Blum U, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Chest* 1994;106:156-161.
- 15.- Remy-Jardin M, Deffontaine C, et al. Assessment of Diffuse infiltrative lung disease: comparison of conventional CT And high-resolution CT. *Radiology* 1991; 181:157-162.
- 16.- Graham NJ, Muller NL, Miller RR, et al. Intrathoracic complications Following allogenic bone marrow transplantation. CT findings. *Radiology* 1991; 181: 153-156.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 17.- Brown MJ, Miller RR Muller NL, et al. Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and pathologic examination Finding. *Radiology* 1994; 190: 247-254.
- 18.- Barloon TJ, Galvin JR, Stanford W. High-Resolution Ultra fast Chest in the Clinical Management of Febrile Bone Marrow Transplant Patient with Normal of Nonspecific Chest Roentgenograms. *Chest* 1991; 99: 928-933.
- 19.- Singer C, Armstrong D, Rosen PP, et al. Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patient. *Am J Med* 1979; 66:110-119.
- 20.- Collin BA, Ramphal R. Pneumonia in the compromised host including cancer patient and transplant patient. *Infect Dis Clin of North Am* 1998; 12 (3): 781-805.
- 21.- Sickles EA, Young VM, Greene WH. Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med* 1973;79: 528.
- 22.- Valdevieso M, Gil-Extremura B, Zormoza J. Gram-negative bacillary in the compromised host. *Medicine* 1977; 56:241.
- 23.- Pedrosa C, Casanova R. *Diagnostico por imagen. 2ª edición*, Ed. MacGraw-Hill-Interamericana. 1997
- 24.- Bodey GP. Management of Persistent Fever in the Neutropenic Patient. *Am J Med* 2000; 108: 343-345.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN