



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO DE  
QUIMIOTERAPIA EN LEUCEMIAS AGUDAS EN UN HOSPITAL  
DE TERCER NIVEL”**

**TESIS QUE PRESENTA:  
DRA: LAURA ELENA YÁÑEZ SANTANA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:**

**HEMATOLOGÍA**

**ASESORES:  
DR. JUAN FERNANDO PÉREZ ROCHA  
DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA**

**ASESOR METODOLÓGICO:  
DRA. SUSANA GUERRERO RIVERA**



**MÉXICO, D.F.**

**FEBRERO 2016**



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.

---

**DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

---

**DR. LUIS ANTONIO MEILLÓN GARCÍA.**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA  
ASESOR DE INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI  
CORREO ELECTRÓNICO: [lmeillon1@hotmail.com](mailto:lmeillon1@hotmail.com)

---

**DR. JUAN FERNANDO PÉREZ ROCHA**

ASESOR DE INVESTIGACIÓN  
MÉDICO ADSCRITO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, CMN SIGLO XXI  
CORREO ELECTRÓNICO: [jfernandoprocha@gmail.com](mailto:jfernandoprocha@gmail.com)



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA 25/01/2016

**DR. JUAN FERNANDO PEREZ ROCHA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA EN LEUCEMIAS AGUDAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3601-5

ATENTAMENTE

**DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## INDICE

RESUMEN .....	2
INTRODUCCIÓN .....	4
JUSTIFICACIÓN .....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
OBJETIVOS.....	16
MATERIALES Y MÉTODOS .....	17
ASPECTOS ÉTICOS .....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES .....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	34
ANEXOS.....	36

<b>Datos del Alumno (Autor)</b>	<b>Datos del Alumno</b>
<b>Apellido Paterno</b> <b>Apellido Materno</b> <b>Nombre (s)</b> <b>Universidad</b> <b>Facultad o Escuela</b> <b>Carrera</b> <b>No. de Cuenta</b>	Yáñez Santana Laura Elena Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Especialidad en Hematología 513237065
<b>Datos del Asesor</b>	<b>Datos del Asesor</b>
<b>Apellido Paterno</b> <b>Apellido Materno</b> <b>Nombre (s)</b>	Pérez Rocha Juan Fernando
<b>Datos de la Tesis</b>	<b>Datos de la Tesis</b>
<b>Título</b>  <b>Número de Páginas</b>	“Complicaciones asociadas al tratamiento de quimioterapia en leucemias agudas en un hospital de tercer nivel”  43
<b>Año</b>  <b>Número de Registro</b>	2016  R-2016-3601-5

## RESUMEN

### “COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA EN LEUCEMIAS AGUDAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”

**Antecedentes:** El tratamiento de leucemias agudas conlleva alto riesgo de complicaciones derivadas de la toxicidad hematológica secundaria a quimioterapia (principalmente infecciones oportunistas a nivel pulmonar, gastrointestinal, de torrente sanguíneo, entre otros). La mortalidad temprana en este tipo de pacientes por lo regular es relacionada con la aplasia de la médula ósea y ocasionada por infecciones oportunistas en el 17-36% de los casos, hemorragias en el 10-40% de los casos y toxicidad a otros órganos (corazón, hígado, riñones, mucosas).

**Objetivo:** Identificar las principales complicaciones presentadas en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en los cuales se administró tratamiento quimioterapéutico.

**Materiales y métodos:** Se revisaron los expedientes de pacientes referidos al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de leucemia aguda dentro del periodo comprendido de Octubre 2014 a Octubre 2015. Se seleccionaron a los pacientes que ingresaron con diagnóstico de leucemia aguda y que cumplan con los criterios de inclusión,

### Resultados

Se evaluaron 25 casos de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de los cuales 60% eran mujeres y 40% hombres. La mediana de edad fue de 39 años. El 72% de los pacientes no presentaron comorbilidad alguna. El 40 de los casos corresponden a LMA el 56% eran LLA y el 4% una leucemia bifenotípica. En LMA el 20% eran de riesgo intermedio y el 80% fueron de alto riesgo; para LLA el 20% fueron de riesgo estándar, el 80% restante. de alto riesgo. Se identificó un 32.5% de complicaciones infecciosas asociadas a neutropenia febril, siendo la más frecuente la infección a nivel gastrointestinal.

El número de complicaciones asociadas a quimioterapia de inducción fue mayor en los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda ( $p=0.014$ ). Se mostró tendencia a incremento del número de complicaciones en pacientes con LLA en quimioterapia de consolidación ( $p=0.0510$ )

### **Discusión y conclusiones**

Se identificó una mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda en un 60% (1 caso de leucemia bifenotípica) contra un 40% de casos de leucemia mieloide aguda, se identificó un mayor número de casos de leucemia aguda en la población femenina en un 60% contra 40% de casos de pacientes masculinos. Todos los pacientes recibieron QT de inducción y consolidación y solamente un caso requirió cambio del esquema de tratamiento inicial por refractariedad de la enfermedad.

En ninguno de los casos se presentó muerte del paciente asociada a las complicaciones secundarias al uso de quimioterapia, así mismo ninguno de los pacientes presentó toxicidad o compromiso a otros órganos. Se identificaron 102 eventos de neutropenia febril, es decir 86% del total de las complicaciones estudiadas y de este porcentaje el 32.5% corresponden a eventos de neutropenia febril con foco infeccioso identificado. El sitio de infección más comúnmente afectado en pacientes con neutropenia febril sigue siendo tracto gastrointestinal hasta en 29.7% de los casos. La presencia de mayor número de complicaciones asociadas a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda al momento de la quimioterapia de inducción a la remisión (probablemente debida a uso de medicamentos citotóxicos exclusivos del tratamiento de LLA o bien algún factor de riesgo del paciente no identificado) alcanzando significancia estadística, no así para LMA. El 40% de los casos no presentó ninguna complicación, La leucemia linfoblástica aguda se asocia a mayor número de complicaciones durante la quimioterapia de inducción a la remisión, lo que obliga a tomar medidas preventivas en este tipo de pacientes, ya que en la población de referencia de nuestro hospital el diagnóstico más frecuente de leucemia aguda corresponde el de LLA.

## INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas se definen como un grupo heterogéneo de neoplasias clonales malignas del tejido hematopoyético las cuales se caracterizan por el acúmulo anormal de blastos, principalmente en la médula ósea, lo cual impide una producción normal de células sanguíneas, por consiguiente la infiltración en médula ósea deriva en manifestaciones clínicas tal como anemia y hemorragia secundaria a trombocitopenia <sup>1,2</sup>. La infiltración a la médula ósea puede ser tan importante que exista salida de blastos a la circulación periférica generando invasión tisular <sup>2</sup>

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud 2008 para la clasificación de neoplasias hematológicas y de tejidos linfoides, las leucemias agudas son clasificadas según el linaje de sus células neoplásicas, por lo general se consideran dos grandes grupos, las neoplasias de origen mielóide y aquellas de origen linfóide <sup>3,4</sup>. Según la Clasificación de Neoplasias Mieloides y Leucemias agudas de la OMS 2008 se refiere a las neoplasias de precursores de células B o T en la que existe al menos 20% de blastos linfoides en médula ósea o bien aquellos con infiltración menor al 20% pero con características citogenéticas recurrentes:

### *Leucemia/Linfoma de Estirpe B*

- Leucemia/Linfoma Linfoblástico B No Especificado
- Leucemia /Linfoma Linfoblástico B con alteraciones citogenéticas recurrentes:
  - Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con t(9;22)(q34;q11.2), BCR-ABL1
  - Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con t(v;11q23), rearreglo MLL
  - Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
  - Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con Hiperdiploidías
  - Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con Hipodiploidías
  - Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con t(5;14)(q31;q32) IL3-IGH
  - Leucemia/Linfoma Linfoblástico B con t(1;19)(q23;p13.3) TCF3-PBX1
- *Leucemia/Linfoma Linfoblástico T.*

Así mismo, regido por la clasificación OMS 2008 se refiere a las neoplasia de estirpe mieloide aquellas en las que existe al menos 20% de blastos mieloides en médula ósea o bien aquellos casos con infiltración medular menor al 20% pero con características citogenéticas recurrentes:

- *Leucemia mieloide aguda con alteraciones citogenéticas recurrentes*
  - Leucemia mieloide aguda con t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
  - Leucemia mieloide aguda con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
  - Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); PML-RARA
  - Leucemia mieloide aguda con t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
  - Leucemia mieloide aguda con t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
  - Leucemia mieloide aguda con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 AML (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
- Entidades provisionales:
  - Leucemia mieloide aguda con mutación NPM1
  - Leucemia mieloide aguda con mutación CEBPA
  - *Leucemia mieloide aguda con cambios relacionados a mielodisplasia*
  - *Neoplasias mieloides asociadas a tratamiento*
  - Leucemia mieloide aguda no especificada
    - Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación
    - Leucemia mieloide aguda sin maduración
    - Leucemia mieloide aguda con maduración
- *Leucemia mielomonocítica aguda*
- *Leucemia monoblástica/monocítica aguda*
- *Leucemia eritroide aguda*
  - Leucemia eritroide pura
  - Eritroleucemia eritroide/mieloide

- *Leucemia megacarioblástica aguda*
- *Leucemia basofílica aguda*
- *Panmielosis aguda con mielofibrosis*
- *Sarcoma mieloide*
- *Proliferación mieloide asociada al síndrome de Down*
- Mielopoyesis transitoria anormal
- Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down
  - Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

La mayoría de las leucemias pueden ser clasificadas como de estirpe linfóide ( B o T según sea el caso) o de estirpe mieloide. Sin embargo existen casos pocos comunes en los que los blastos muestran una diferenciación a más de un linaje. Este tipo de neoplasias ha sido definida según la clasificación de la OMS en 2008 como leucemias agudas de fenotipo mixto. Las leucemias agudas de fenotipo mixto comprenden leucemias que contienen poblaciones distintas de blastos de más de un linaje (bilineales) o una sola población de blastos que co-expresan antígenos de más de un linaje (bifenotípica). La leucemia aguda de fenotipo mixto más común es la leucemia aguda de fenotipo B/mieloide hasta en un 59% de los casos, posteriormente le sigue la leucemia aguda de fenotipo T/mieloide con un 35% de los casos. Una pequeña parte de los casos son de linaje B/T y en muy raros casos se logran caracterizar algunas con fenotipo trilineal (B+T+ Mieloide)<sup>5</sup>

Las leucemias mieloides agudas son el tipo de leucemia más común en los adultos aproximadamente de 80 a 90% de los casos de leucemias agudas son LMA.<sup>6</sup> Constituyen alrededor del 25% de las leucemias en adultos de países occidentales. Aproximadamente el 40% de leucemias mieloides agudas se presenta en adultos mayores de 65 años de edad, la presentación antes de los 40 años es rara y presenta una incidencia aproximada de 1.7 casos por 100,000 habitantes en menores de 40 años, con un incremento en la incidencia hasta 16.8 casos por cada 100,000 habitantes en individuos mayores a 65 años de edad y tiende a presentarse

con mayor frecuencia en hombres adultos y en individuos de raza blanca <sup>6</sup>. La leucemia linfoblástica aguda en adultos representa <1% de todos los cánceres, mientras que en los niños corresponde hasta un 25% de todos los cánceres. Entre los pacientes menores de 20 años, constituye la neoplasia hematológica más frecuente, existe al igual en la LMA predominio en varones y su pico de incidencia oscila entre los 2 y 5 años de edad, con una edad media al diagnóstico de 13 años. La incidencia posteriormente disminuye notablemente, lo cual se mantiene de esa forma hasta la edad de los 50 años, cuando nuevamente la incidencia de LLA se eleva <sup>7</sup>. En México, el registro epidemiológico de Neoplasias Malignas de la Secretaría de Salud reportó para el año 2001 una incidencia de leucemia aguda en la población general de 2/100,000 habitantes/año. En EE.UU. la incidencia global ajustada por edad es de 1.5/100,000 habitantes/año con picos entre los 2 y 5 años y un nuevo pico después de los 50 años <sup>8</sup>. La clasificación de riesgo en adultos permite estimar el pronóstico y evaluar la necesidad de tratamientos más intensivos. El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda ha demostrado mejoría durante las últimas tres décadas en la población adulta. Después de una primera línea de tratamiento el rango de remisión completa se encuentra entre el 78 y 93% con un índice de sobrevida global del 40 a 50%<sup>8</sup>

La leucemia mieloide aguda y su tratamiento actual, el esquema 7+3 (combinación de citarabina más antracíclicos) muestra una tasa de remisión completa entre el 50 y 80%. Algunos factores al momento del diagnóstico para predecir la respuesta al tratamiento, como la edad, el estado físico, la cuenta leucocitaria, y el estudio citogenético son relevantes para el pronóstico. Es una enfermedad con alta frecuencia de mortalidad temprana a mediano plazo, con cifras que oscilan entre el 15 a 25%. La muerte temprana por lo regular se relaciona con la aplasia de la médula ósea posterior al tratamiento quimioterapéutico lo cual ocurre durante el primer mes de tratamiento. La muerte temprana se debe principalmente a infecciones oportunistas en el 17-36% de los casos, hemorragias en el 10-40% de

los casos y toxicidad a otros órganos (corazón, hígado, riñones, mucosas). En algunas series la tasa de mortalidad temprana durante aplasia medular postquimioterapia oscila entre 6 a 9% en las primeras 4 semanas; entre éstos el 70% de los casos está asociada con infecciones y 44% a hemorragia. Si bien la mortalidad en LMA está relacionada en gran medida a las complicaciones derivadas de la toxicidad por quimioterapia e infecciones oportunistas, otras causas de mortalidad comprenden la refractariedad y progresión de la enfermedad<sup>9-10</sup>. En una cohorte retrospectiva de 56 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda analizada durante el periodo de 1993-2004, la cual recibió esquema de inducción 7+3, se reportó una tasa de remisión completa inicial del 33%, que se elevó al 50% con la administración de un segundo esquema 7+3, con una mortalidad temprana de 37%; la sepsis fue una de las causas relacionadas a la tasa de mortalidad reportada. Otra cohorte de 43 pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda analizada entre los años 2003 y 2008, que recibió esquema de inducción a la remisión con 7+3 demostró una tasa de remisión completa de 39.5% luego de la administración de un solo esquema de quimioterapia, para elevar la incidencia de remisión completa a 62.7% se requirió otro esquema de re-inducción 7+3 en 17 pacientes, con una frecuencia de choque séptico durante la inducción de 17.1%<sup>10</sup>

Las complicaciones asociadas al tratamiento quimioterapéutico en pacientes con leucemias agudas son múltiples y variadas, casi todas derivadas de la toxicidad hematológica severa que genera el tratamiento intensivo. Según los criterios comunes de toxicidad establecidos por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) la toxicidad hematológica se clasifica en función a la cifra de hemoglobina, la cuenta de leucocitos, granulocitos, plaquetas<sup>11</sup>.

Parámetro	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina	>11 g/dl	9.5-10 g/dl	8-9.4 g/dl	6.5-7.9 g/dl	<6.5 g/dl
Leucocitos (1000/mm <sup>3</sup> )	>4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	<1
Granulocitos (1000/mm <sup>3</sup> )	>2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	<0.5
Plaquetas (1000/mm <sup>3</sup> )	100	75-99	50-74	25-49	<25

Tabla 1. Grados de toxicidad hematológica según los criterios comunes de toxicidad hematológica. Grado 1 o leve, Grado 2 o moderado, Grado 3 o severo, Grado 4 o que pone en peligro la vida

La neutropenia febril asociada a quimioterapia constituye otra de las complicaciones más frecuentes en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda y en la mayoría de los casos la presencia de fiebre puede ser el único signo indicativo de un proceso infeccioso subyacente, ya que los signos y síntomas de inflamación por lo general se encuentran atenuados <sup>12</sup>.

Según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Infectious Diseases Society of America o IDSA) es importante estratificar a los pacientes y evaluar el riesgo de complicaciones y de infecciones severas de acuerdo al tiempo esperado de duración de la neutropenia, considerándose pacientes con alto riesgo de infección aquellos en los que se espera al menos 7 días de neutropenia con cuentas menores a los 100 neutrófilos/mm<sup>3</sup> y/o que presenten comorbilidades significativas (hipotensión, neumonía, dolor abdominal de reciente inicio o cambios neurológicos) y este tipo de pacientes requiere manejo antibiótico intrahospitalario.

Todos los pacientes deben de ser clasificados de acuerdo a sistema MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer). (Tabla 2) <sup>12</sup>.

Característica	Puntos
Neutropenia febril sin síntomas o síntomas leves <sup>a</sup>	5
No hipotensión (presión sistólica >90 mmHg)	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica <sup>b</sup>	4

Neoplasia sólida o hematológica sin antecedente de infección micótica <sup>c</sup>	4
Ausencia de deshidratación que requiera líquidos parenterales	3
Neutropenia febril con síntomas moderados	3
Estatus ambulatorio	3
Edad <60 años	2

**Tabla 2: Sistema de puntaje MASCC para estratificación de riesgo en pacientes con fiebre y neutropenia.** El máximo puntaje es de 26. Se clasifica Alto riesgo a aquellos pacientes con menos de 21 puntos. Bajo riesgo a aquellos con más de 21 puntos. <sup>a</sup> se refiere a las condiciones clínicas del paciente determinadas por un episodio de neutropenia febril. Debe de evaluarse en la siguiente escala : sin síntomas o síntomas leves ( 5 puntos), síntomas moderados (3 puntos), síntomas severos o paciente moribundo (0 puntos). Los puntajes 3 y 5 no son acumulativos. <sup>b</sup> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica se refiere a bronquitis activa, enfisema, disminución en los volúmenes de espiración forzada, necesidad de oxígeno y/o esteroides y/o broncodilatadores al momento del episodio de fiebre y neutropenia. <sup>c</sup> Se refiere a una infección micótica previamente demostrada o bien antecedente de tratamiento empírico por sospecha de infección micótica.

La fiebre ocurre frecuentemente durante la neutropenia inducida por quimioterapia y en el caso de las neoplasias hematológicas >80% de los pacientes presentará fiebre asociada a neutropenia durante al menos uno o más ciclos de quimioterapia. <sup>12</sup>. En el 20 a 30% de los episodios de fiebre asociada a neutropenia se documentan infecciones, los sitios más comúnmente afectados son el tracto gastrointestinal, pulmón, y piel. La bacteriemia ocurre en aproximadamente 10 al 25% de los casos de todos los pacientes, siendo la mayoría en episodios de fiebre que se presentan con cuentas de neutrófilos menores a 100 células/mm<sup>3</sup> <sup>12</sup>. Las infecciones del torrente sanguíneo constituyen una de las principales complicaciones en pacientes con cáncer, situación que puede retrasar inicio de tratamiento quimioterapéutico, o bien generar la necesidad de reducir o ajustar las dosis, por consiguiente conlleva a tratamientos subóptimos e incremento en la mortalidad <sup>13</sup> Actualmente la tendencia de los microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con fiebre y neutropenia corresponde a estafilococos coagulasa negativo, posteriormente le sigue en frecuencia enterobacterias (*Enterobacter spp*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*) y bacilos gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas spp*) <sup>13</sup>. Un estudio prospectivo realizado de Enero de 2006 a Abril de 2013 evaluó los episodios de infecciones del torrente sanguíneo en 579 pacientes con neoplasias hematológicas y sólidas y como resultado se reportó que

este tipo de infecciones son más hasta 8 veces frecuentes en pacientes con neoplasias hematológicas; en ambos grupos de estudio se identificó crecimiento de bacilos gram-negativos (*P. aeruginosa* para el grupo de tumores sólidos), sin embargo también se aislaron cocos gram positivos en los pacientes con neoplasias hematológicas. La principal fuente de infección en pacientes con neoplasias hematológicas se asoció a la presencia de catéteres venosos <sup>13</sup>. Las infecciones fúngicas invasivas son de las principales causas de muerte en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia o trasplante de progenitores hematopoyéticos <sup>14</sup>. En este tipo de pacientes la información indica un número incrementado de infecciones por hongos filamentosos en particular *Aspergillus* spp y levaduras como *Candida* spp. Dado a este incremento de infecciones fúngicas invasivas es importante identificar a pacientes de alto riesgo, así como realizar el diagnóstico oportuno, así mismo para iniciar tratamiento antifúngico profiláctico en pacientes de alto riesgo, y tratamiento médico dirigido en pacientes con infección documentada <sup>14</sup>. Según la literatura se ha identificado que este tipo de infecciones se presenta con mayor frecuencia en pacientes >60 años, pacientes varones, con mayor puntuación ECOG (4 puntos vs 0 puntos), antecedente de una infección fúngica, además de neutropenia y duración de la misma <sup>14</sup>.

La enterocolitis neutropénica es una entidad clínica potencialmente mortal y poco frecuente. Se ha descrito en 4.6 a 7.2% de los pacientes hospitalizados con neoplasias hematológicas malignas <sup>15,16</sup> Se trata de una entidad clínica que se manifiesta con fiebre, dolor e hipersensibilidad abdominal, presentándose más frecuente en pacientes con leucemia y neutropenia <1000 neutrófilos /mm<sup>3</sup>. Está asociada a la necrosis de las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal inducida por agentes citotóxicos, lo que en presencia de neutropenia genera daño a la mucosa y diseminación de microorganismos entéricos con respuesta inflamatoria sistémica. Un estudio realizado durante junio de 2006 a agosto de 2007 que incluyó 117 pacientes (59% hombres y 41% mujeres) de los cuales el 43.5% tenían como

padecimiento hematológico de base LLA y, 32.4% eran pacientes con LMA. Del grupo de estudio 6.8% de los casos presentaron enterocolitis neutropénica, se presentó más frecuente en hombres. Todos los pacientes que desarrollaron enterocolitis neutropénica tenían leucemia aguda, 8% fueron pacientes con LLA y 10.5% fueron pacientes con LMA, 3 de los 8 casos de enterocolitis neutropénica fallecieron (37.5%)<sup>15</sup> este estudio indica que la presencia de leucemia y la terapia antineoplásica en todos los pacientes con enterocolitis neutropénica ayuda a reflexionar sobre la importancia que tienen ambos como factores relacionados a la aparición de esta complicación.

Los pacientes con leucemia aguda con frecuencia presentan complicaciones respiratorias severas, tales como falla respiratoria aguda y neumonías infecciosas, demostrándose alta tasas de mortalidad de hasta 80 a 90% en aquellos casos que requieren ventilación mecánica<sup>17</sup> Un estudio prospectivo realizado durante Diciembre de 2000 a Noviembre de 2001, evaluó la incidencia de eventos respiratorios de cualquier tipo en 67 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, 39% eran LMA, 12% LLA, 17% LMA secundaria a síndrome mielodisplásico y 11% LMA secundaria a trastorno mieloproliferativo. En el grupo de estudio se identificaron 38 eventos respiratorios de los cuales el 34% de los correspondían a procesos infecciosos, 42% a eventos respiratorios no infecciosos y 24% de causa indeterminada, dentro de este último grupo un 21% presentó mejoría con el tratamiento antibiótico de amplio sugiriendo probable etiología infecciosa y elevando el porcentaje de eventos respiratorios infecciosos a 55%. También se identificó la presencia de infecciones micóticas principalmente por *Aspergillus* en el 6% de los casos. La mayoría de los eventos respiratorios se presentaron al momento del diagnóstico de la leucemia aguda y posterior al inicio de la quimioterapia de inducción. Se identificaron así mismo factores de riesgo pronóstico y de mortalidad encontrando significancia estadística en aquellos pacientes con más de un infiltrado pulmonar, frecuencia respiratoria >25/minuto, Edad >60 años, estado funcional >2, y

ausencia de remisión completa. Se identificó una mortalidad de 27.7% en los pacientes con eventos respiratorios.

El pronóstico de la leucemia aguda, a pesar de los avances en el tratamiento, sigue siendo pobre. El tratamiento puede llegar a fallar hasta en la mitad de los casos y se han reportado resistencia a tratamiento hasta en el 25 a 35%. La mortalidad durante la aplasia post-quimioterapia se reporta en aproximadamente 15-25%.

Las complicaciones del tratamiento quimioterapéutico intensivo, particularmente los procesos infecciosos suscitados durante la neutropenia inducida por quimioterapia, comprometen los beneficios del tratamiento curativo.

## **JUSTIFICACIÓN**

El servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI del IMSS es un servicio de referencia de otras unidades médicas del país, donde dentro de los múltiples diagnósticos de referencia, la gran mayoría los constituyen leucemias agudas, según la literatura, las principales complicaciones en pacientes con este tipo de diagnóstico incluyen procesos infecciosos diversos (principalmente tracto gastrointestinal, infecciones pulmonares, infecciones micóticas oportunistas, infecciones del torrente sanguíneo) y la gran mayoría asociados a la aplasia medular post-quimioterapia lo que prolonga los días de estancia intrahospitalaria requiriendo así mayor cantidad de medicamentos, uso de antibióticos, soporte transfusional entre otros. Por estas razones hay un impacto considerable en los costos por paciente, además a pesar de lo descrito en estudios previos, es importante identificar cuáles son las complicaciones asociadas al tratamiento quimioterapéutico más frecuentes en los pacientes referidos con diagnóstico de leucemia aguda en nuestro centro hospitalario dado que también habrá diferencias en las complicaciones reportadas en otros estudios a la de nuestro centro ya que existen diferentes tipos de recursos, bancos de sangre con capacidad para abastecer las necesidades transfusionales, y muy importante la flora reportada del centro hospitalario. Considerando lo anterior, es importante conocer qué complicaciones se presentan en este tipo de pacientes para realizar actividades con carácter preventivo o bien visualizar un panorama para reconocerlas de forma temprana de acuerdo a las características de cada paciente y así disminuir la incidencia de estas complicaciones, ofreciendo así un mejor manejo a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda referidos al Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Qué complicaciones se asocian al tratamiento de quimioterapia en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en el Servicio de Hematología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **OBJETIVOS**

**Objetivo General:** Identificar las principales complicaciones presentadas en los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que reciben tratamiento quimioterapéutico.

### **Objetivos Específicos**

- Identificar la mortalidad del tratamiento quimioterapéutico
- Identificar cuáles son las complicaciones más frecuentes en nuestra población y el porcentaje de complicaciones infecciosas asociadas a neutropenia febril inducida por quimioterapia
- Identificar si una estirpe biológica determinada de leucemia confiere mayor riesgo de complicaciones en el momento del tratamiento de quimioterapia
- Identificar factores de riesgo previos al inicio del tratamiento de cada ciclo quimioterapéutico los cuales puedan influir en la presencia de complicaciones asociadas a quimioterapia

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Tipo de Estudio*

Estudio retrospectivo analítico longitudinal

### *Universo de trabajo*

Se revisaron los expedientes de los pacientes que fueron referidos al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo comprendido de Octubre 2014 a Octubre 2015. El universo de trabajo incluyó a 25 pacientes que ingresaron con el diagnóstico de leucemia aguda y que presentaron cualquier complicación asociada al tratamiento quimioterapéutico.

### *Descripción de Variables Según la Metodología*

#### VARIABLE DEPENDIENTE

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Complicaciones asociadas a quimioterapia</b>	Efectos secundarios y toxicidad asociada al uso de fármacos antineoplásicos	Complicaciones de cualquier tipo que se presentan en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda posterior al tratamiento de quimioterapia	Cualitativa ordinal	Neutropenia Febril* Infección de vías respiratorias Infección de tracto gastrointestinal Infección del torrente sanguíneo

\*Se define neutropenia febril como aquel episodio de fiebre asociado a neutropenia sin evidencia de infección clínica o microbiológica

#### VARIABLES INDEPENDIENTES

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Tratamiento quimioterapéutico</b>	Uso de cualquier medicamento para tratar cualquier enfermedad. En el ámbito oncológico se refiere al uso de drogas con actividad antineoplásica y citotóxica con la finalidad curativa, control o paliación de una neoplasia maligna	Uso de esquemas de quimioterapia citotóxica en leucemias agudas.	Cualitativa ordinal	Hyper CVAD OPAL Esquema 7+3 Esquema 4+2 Esquema 3+3 Esquema 3+3+2 Esquema FLAG-IDA

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
<b>Tipo de Leucemia</b>	Según la Clasificación OMS 2008 se refiere a las neoplasia de precursores de células B o T o mieloides en las que existe al menos 20% de blastos linfoides o mieloides en médula ósea o bien aquellos con infiltración menor al 20% pero con características citogenéticas recurrentes	Neoplasia de origen linfoide o mieloide en la cual existe presencia de 20% de blastos o más de características linfoides en médula ósea y/o sangre periférica.	Cualitativa ordinal	Leucemia Mieloide Aguda Leucemia Linfoblástica Aguda

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
<b>Categoría de Riesgo</b>	Un factor de riesgo es toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad o cualquier otro problema de salud. Los factores pronóstico, son aquellos que predicen el curso de una enfermedad una vez que ya está presente. Existen también marcadores de riesgo que son características de la persona que no pueden modificarse (edad, sexo, etc.).	Escala de riesgo asignada a leucemias agudas linfoides o mieloides de acuerdo a distintos parámetros.	Cualitativa ordinal	Riesgo para Leucemia Linfoblástica Aguda Riesgo habitual Riesgo alto  Riesgo para Leucemia mieloide aguda Riesgo bajo Riesgo intermedio Riesgo alto

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
<b>Neutropenia</b>	Reducción significativa en la cuenta absoluta de neutrófilos circulantes en sangre. Se considera neutropenia a partir de <math><1500 \text{ neutrófilos/mm}^3</math> Leve (1000-1500 neutrófilos/mm <sup>3</sup> ) Moderada (500-1000 neutrófilos/mm <sup>3</sup> ) Severa (<math><500 \text{ neutrófilos/mm}^3</math>) Profunda (<math><100 \text{ neutrófilos/mm}^3</math>)	Disminución en la cuenta de neutrófilos circulantes en sangre periférica asociada al tratamiento quimioterapéutico.	Cuantitativa continua	Neutropenia <math><1500 \text{ neutrófilos/mm}^3</math> Neutropenia Leve 1000-1500 neutrófilos/mm <sup>3</sup> Neutropenia Moderada 500-1000 neutrófilos/mm <sup>3</sup> Neutropenia Severa (<math><500 \text{ neutrófilos/mm}^3</math>) Neutropenia Profunda (<math><100 \text{ neutrófilos/mm}^3</math>)

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa discreta	Años

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Género</b>	Conjunto de seres que tienen o varios caracteres en común	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres en común, se clasifica en masculino o femenino.	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades y los efectos de los mismos asociados a una enfermedad o trastorno primario	Conjunto de padecimientos crónicos subyacentes en un paciente con diagnóstico reciente de leucemia aguda	Cualitativa nominal	Índice de comorbilidad de Charlson

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Nivel deshidrogenasa láctica (DHL)</b>	Incremento en la actividad enzimática de la deshidrogenasa láctica como marcador de actividad tumoral	Incremento en la actividad enzimática de la deshidrogenasa láctica como marcador de actividad tumoral. Se considera elevación de DHL cuando sobrepasa el rango normal alto del laboratorio de >480 U/L	Cuantitativa continua	240-480 Unidades/Litro

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Cuenta de Leucocitos	Número de los leucocitos en sangre periférica	Número de los leucocitos en sangre periférica de acuerdo a los valores de referencia del laboratorio que es: 10,200 células/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa discreta	4600-10,200 células/mm <sup>3</sup>

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Cuenta de plaquetas	Número de plaquetas en la sangre periférica	Número de plaquetas en sangre periférica de acuerdo al valor de referencia del laboratorio que es:	Cuantitativa discreta	150,000-450,000 células/mm <sup>3</sup>

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Cifra de hemoglobina	Valor del contenido de hemoglobina en sangre.	Cifra de hemoglobina de acuerdo a los rangos establecidos por la OMS	Cuantitativa continua	Escala de toxicidad hematológica según los criterios comunes de toxicidad

## SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

### Tamaño de la muestra

Se evaluaron los expedientes de los pacientes que ingresaron al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el diagnóstico de leucemia aguda y que reunían los criterios de inclusión durante el periodo de tiempo comprendido de Octubre de 2014 a Octubre 2015

### Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**
  - Pacientes mayores de edad (edad mayor a 18 años) que cumplan con los criterios para definir leucemia aguda de acuerdo con la OMS 2008,

hospitalizados en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

- Pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que hayan sido sometidos a cualquier esquema de quimioterapia
- Contar con expediente clínico del paciente para revisión.
- **Criterios de no inclusión:**
  - Pacientes referidos al servicio de hematología bajo diagnóstico de leucemia aguda y que se haya descartado dicho diagnóstico
  - Pacientes referidos con diagnóstico de leucemia aguda menores de 18 años

#### **Procedimiento general:**

Se revisaron los expedientes de pacientes ingresados en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo de tiempo Octubre de 2014 a Octubre de 2015, y se seleccionaron los casos con diagnóstico de ingreso de leucemia aguda (linfoblástica y mieloblástica) que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, se recabó la información en las hojas de recolección de datos y se capturó en una base de datos digital.

#### **Análisis Estadístico**

El trabajo es puramente descriptivo, por lo tanto se utilizará estadística descriptiva con medianas y percentiles para las variables cuantitativas, las variables cualitativas se expresaron en proporciones.

El análisis de las complicaciones asociadas a quimioterapia para cada tipo de leucemia se realizó con la prueba de chi cuadrada para muestras independientes.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente proyecto de investigación está elaborado con base en los lineamientos éticos estipulados en la Declaración de Helsinki para investigación en seres humanos y en los códigos de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social en materia de investigación en salud.

El presente trabajo de investigación no implica un riesgo para la población motivo de estudio, ya que solo se recolectaron datos de interés de los expedientes de los casos a analizar y no se realizó ninguna intervención o modificación a las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio, así mismo este estudio no se realizó en grupos vulnerables (menores de edad, embarazadas o grupos subordinados)

Se respetó la confidencialidad de los datos y éstos no van fueron modificados, ya que son una herramienta para el análisis que pretende el estudio.

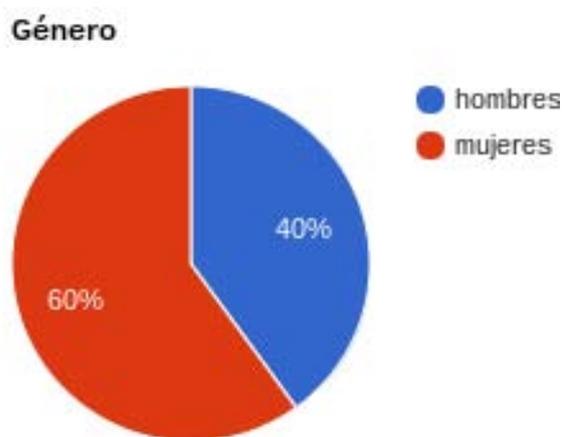
El presente estudio comprende un beneficio importante para la población de pacientes referidos con diagnóstico de leucemias agudas al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI ya que una vez que se identifiquen las complicaciones relacionadas al tratamiento quimioterapéutico más frecuentes y hacia qué factores de riesgo se encuentran asociadas se podrán establecer medidas de prevención y detección temprana para disminuir la morbilidad y mortalidad durante cada curso de quimioterapia.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se identificaron 88 casos de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda. Se excluyeron 63 casos por no cumplir los criterios de inclusión o no contar con expediente clínico disponible para la revisión de datos de interés. La causa más común de exclusión fue el no contar con los expedientes clínicos completos para su revisión,

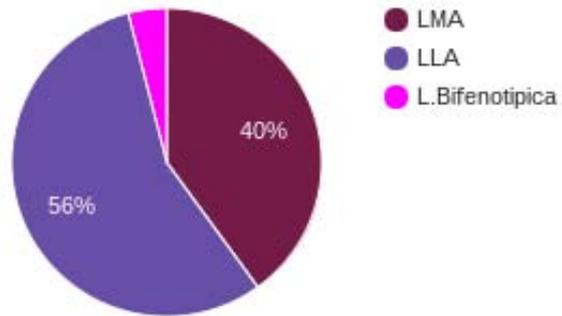
Dentro de la población de estudio se evaluaron 25 casos de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de los cuales 60% (n=15) se trataban de mujeres y 40% (n=10) fueron hombres. La mediana de edad fue de 39 años ( rango 18 a 73 años). El 72% de los pacientes no presentaron comorbilidad alguna. El 28% restante presentó alguna comorbilidad (1 paciente con litiasis renal, 2 pacientes con antecedente de problemas dermatológicos, 1 paciente hipertensa y 1 paciente con hipotiroidismo, 1 paciente con infección por VPH y 1 paciente con síndrome de ovario poliquístico)

Según el tipo de leucemia aguda se identificó que el 40% (n=10) de los casos corresponden a LMA (1 caso de leucemia promielocítica aguda y 2 casos de leucemias secundarias a síndrome mielodisplásico), mientras que el 56% (n=14)

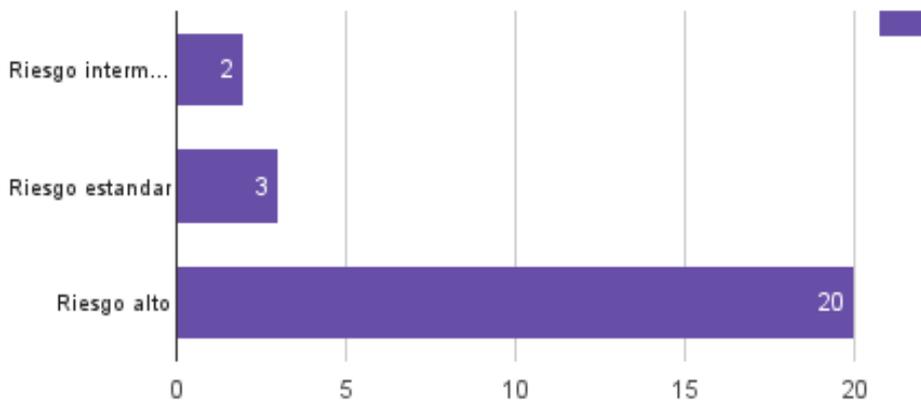


eran LLA y el 4% (n=1) se trató de un caso de leucemia bifenotípica. En lo que respecta a la categoría de riesgo clínico en LMA el 20% (n=2) fueron de riesgo intermedio y el 80% (n=8) fueron de alto riesgo; para LLA el 20% (n=3) fueron de riesgo estándar, mientras que el 80% restante (n=12) fueron de alto riesgo.

Tipo de Leucemia

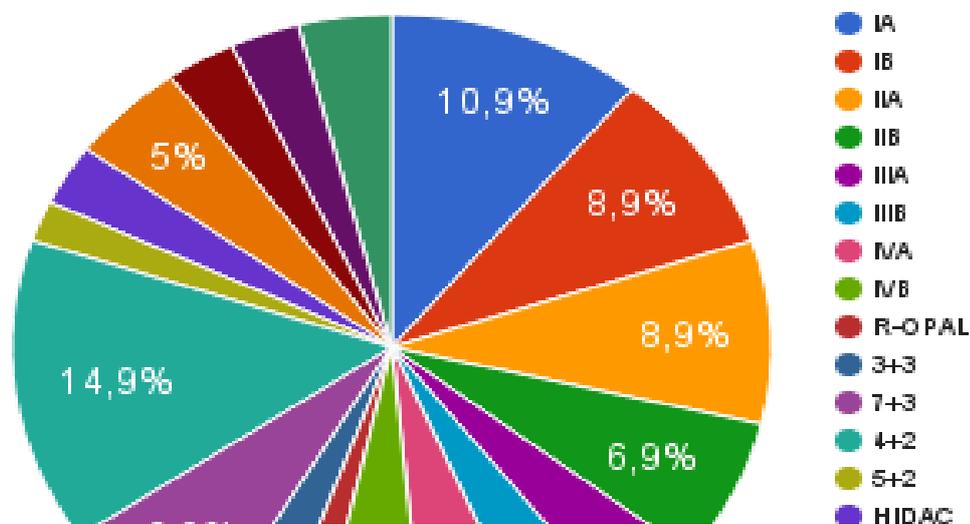


Categoría de Riesgo



Se evaluaron 101 ciclos de quimioterapia, en promedio cada paciente recibió 4 ciclos de quimioterapia. Los esquemas de quimioterapia evaluados incluyeron HyperCVAD (n= 54 ciclos), R-OPAL (n= 2 ciclos), esquema 3+3(citarabina+mitoxantrona n=3 ciclos), esquema 7+3 (citarabina + antraciclina n=7 ciclos), esquema 4+2 (citarabina + etopósido n=15 ciclos), esquema 5+2 (citarabina + antraciclina n=2 ciclos) HiDAC (altas dosis de citarabina n=3 ciclos), esquema PAO (n=5 ciclos), esquema POMM (n=3 ciclos) , esquema AIDA (n=4 ciclos), fase A, B y C del mantenimiento para LMA (n=3 ciclos)

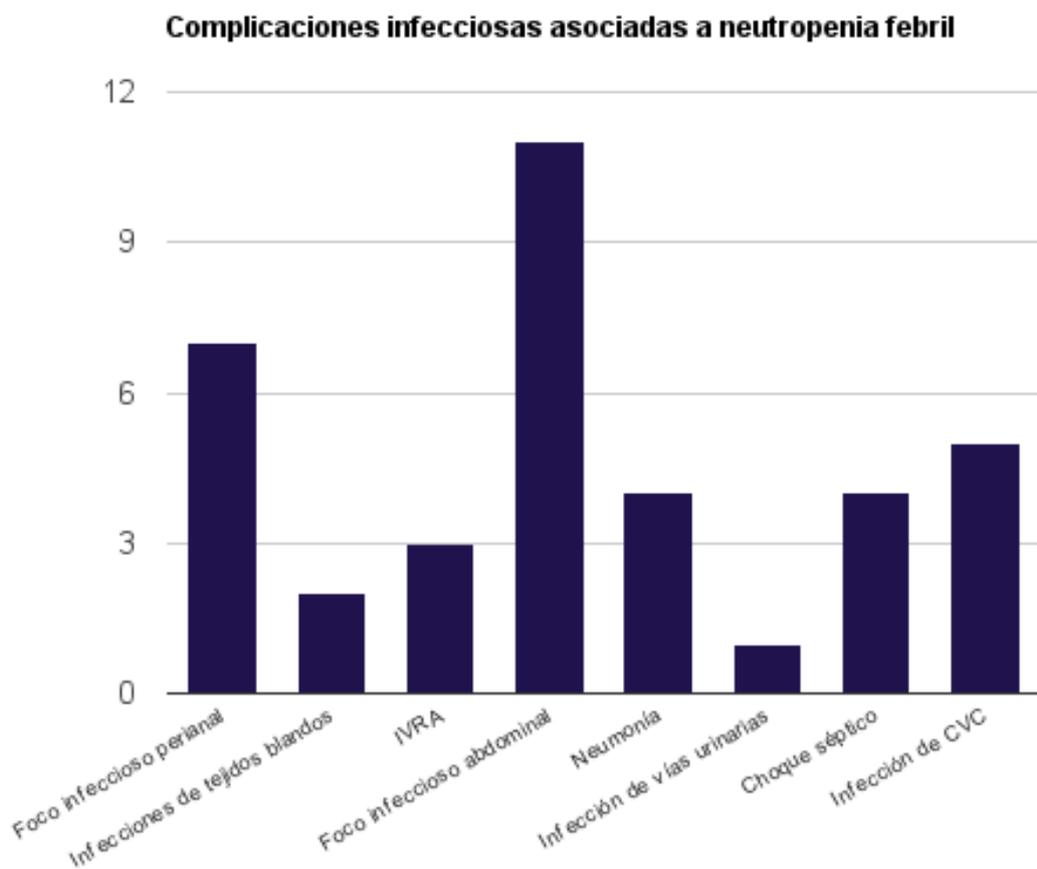
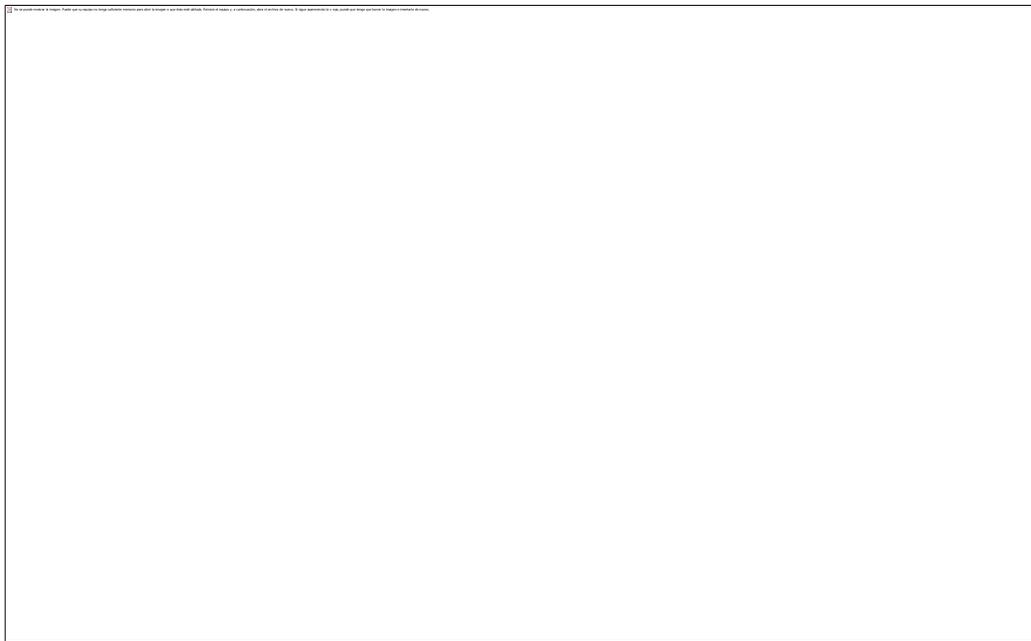
## Quimioterapias administradas



Con respecto a las complicaciones detectadas en la población de estudio, identificaron 118 eventos de complicaciones asociadas a quimioterapia, con una media de 4.7 eventos por paciente. Las complicaciones identificadas fueron las siguientes: neutropenia febril (n=17), neutropenia febril + foco infeccioso perianal (n=7), neutropenia febril + infecciones de tejidos blandos (n=2), neutropenia febril + infección de vías respiratorias altas (n=3), neutropenia febril + foco infeccioso abdominal (n=11), neutropenia febril + neumonía (n=4), neutropenia febril + infección de vías urinarias (n=1), neutropenia febril + choque séptico (n=4), neutropenia febril + infección de catéter venoso central (n=5), hemorragias (n=6), coagulopatías (n=2), trombosis (n=1), reacciones infusionales (n=2), otras complicaciones (mucositis, bacteriemias, foco infeccioso abdominal sin asociarse a

neutropenia febril, fisura anal sin asociarse a neutropenia febril, síndrome febril no asociado a neutropenia febril n=5) y ninguna complicación registrada (n=48).

Los parámetros promedio de la biometría hemática y de deshidrogenasa láctica para cada ciclo de quimioterapia que se presentaron al momento de cada complicación de cada ciclo se describen más adelante.



*Biometría hemática y DHL a la inducción*

<b>Hemoglobina</b>	8.3 g/dl
<b>Leucocitos totales</b>	50,000 células
<b>Neutrófilos</b>	1,400 células
<b>Plaquetas</b>	76,200
<b>DHL</b>	983 u/l

valores promedio de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, plaquetas de la biometría hemática y valor promedio de la deshidrogenasa láctica al momento de la QT de inducción asociada a cualquier complicación

*Biometría hemática y DHL al segundo ciclo de QT*

<b>Hemoglobina</b>	9.1g/dl
<b>Leucocitos totales</b>	2,400 células
<b>Neutrófilos</b>	1,620 células
<b>Plaquetas</b>	68,000
<b>DHL</b>	253 U/l

valores promedio de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, plaquetas de la biometría hemática y valor promedio de la deshidrogenasa láctica al momento del segundo ciclo de QT asociado a cualquier complicación

*Biometría hemática y DHL al tercer ciclo de QT*

<b>Hemoglobina</b>	9.7 g/dl
<b>Leucocitos totales</b>	160 células
<b>Neutrófilos</b>	0 células
<b>Plaquetas</b>	28,000
<b>DHL</b>	245 U/l

valores promedio de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, plaquetas de la biometría hemática y valor promedio de la deshidrogenasa láctica al momento del tercer ciclo de QT asociado a cualquier complicación

*Biometría hemática y DHL al cuarto ciclo de QT*

<b>Hemoglobina</b>	9.2 g/dl
<b>Leucocitos totales</b>	3,400 células
<b>Neutrófilos</b>	3,200 células
<b>Plaquetas</b>	43,000
<b>DHL</b>	306 U/l

valores promedio de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, plaquetas de la biometría hemática y valor promedio de la deshidrogenasa láctica al momento del cuarto ciclo de QT asociado a cualquier complicación

*Biometría hemática y DHL al quinto ciclo de QT*

<b>Hemoglobina</b>	11.1 g/dl
<b>Leucocitos totales</b>	3,300 células
<b>Neutrófilos</b>	1,430 células
<b>Plaquetas</b>	142,000
<b>DHL</b>	446 U/l

valores promedio de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, plaquetas de la biometría hemática y valor promedio de la deshidrogenasa láctica al momento del quinto ciclo de QT asociado a cualquier complicación

*Biometría hemática y DHL al sexto ciclo de QT*

<b>Hemoglobina</b>	11.6 g/dl
<b>Leucocitos totales</b>	4,800 células
<b>Neutrófilos</b>	800 células
<b>Plaquetas</b>	198,000
<b>DHL</b>	466 U/l

valores promedio de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, plaquetas de la biometría hemática y valor promedio de la deshidrogenasa láctica al momento del sexto ciclo de QT asociado a cualquier complicación

*Biometría hemática y DHL al séptimo ciclo de QT*

<b>Hemoglobina</b>	9.5 g/dl
<b>Leucocitos totales</b>	3,200 células
<b>Neutrófilos</b>	2,000 células
<b>Plaquetas</b>	64,000
<b>DHL</b>	559 U/l

valores promedio de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, plaquetas de la biometría hemática y valor promedio de la deshidrogenasa láctica al momento del séptimo ciclo de QT asociado a cualquier complicación

*Biometría hemática y DHL al octavo ciclo de QT*

<b>Hemoglobina</b>	8.5 g/dl
<b>Leucocitos totales</b>	330 células
<b>Neutrófilos</b>	0 células
<b>Plaquetas</b>	69,000
<b>DHL</b>	204 U/l

valores promedio de hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos, plaquetas de la biometría hemática y valor

promedio de la deshidrogenasa láctica al momento del octavo ciclo de QT asociado a cualquier complicación

El análisis estadístico de las complicaciones asociadas a quimioterapia para cada tipo de leucemia se realizó por medio de la prueba de chi cuadrada para muestras independientes.

El análisis estadístico mostró que en los casos estudiados de leucemia linfoblástica aguda existe un mayor número de complicaciones asociadas a quimioterapia de inducción en comparación de los casos de leucemia mieloide aguda que reciben igualmente quimioterapia de inducción ( $p=0.014$ ).

Así mismo se mostró una tendencia al incremento del número de complicaciones en la quimioterapia de segunda consolidación en pacientes con LLA ( $p=0.051$ ).

Para los demás ciclos de quimioterapia el análisis de las complicaciones para cada tipo de leucemia no alcanzó significancia estadística.

## DISCUSIÓN

En nuestra población de pacientes sujeta de estudio se identificó una mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda en un 60% (1 caso de leucemia bifenotípica) contra un 40% de casos de leucemia mieloide aguda, contrario a lo que se describe en la literatura ya que en la población adulta se describe con mayor frecuencia la LMA. Además identificó un mayor número de casos de leucemia aguda en la población femenina en un 60% contra 40% de casos de pacientes masculinos. Así mismo llama la atención que de los 16 casos de LLA el 31% (n=5) se presentó en hombres y el 69% (n=11) en mujeres, también opuesto a lo que se comenta en la literatura pues se ha descrito mayor prevalencia de LLA en la población de género masculino. De los 9 casos de LMA, el 55% (n=5) se presentaron en mujeres y el 44% (n=4) en hombres.

Todos los pacientes recibieron QT de inducción y consolidación y solamente un caso requirió cambio del esquema de tratamiento inicial por refractariedad de la enfermedad.

La muerte temprana en pacientes sometidos a quimioterapia por lo regular se relaciona con la aplasia de la médula ósea posterior al tratamiento quimioterapéutico lo cual ocurre durante el primer mes de tratamiento. La mortalidad se debe principalmente a infecciones oportunistas en el 17-36% de los casos, hemorragias en el 10-40% de los casos y toxicidad a otros órganos (corazón, hígado, riñones, mucosas). En algunas series la tasa de mortalidad temprana durante aplasia medular postquimioterapia oscila entre 6 a 9% en las primeras 4 semanas; entre éstos el 70% de los casos está asociada con infecciones y 44% a hemorragia. Sabiendo lo anterior es notable que en la población que fue sujeto de estudio de este trabajo, en ninguno de los casos se presentó muerte del paciente asociada a las complicaciones secundarias al uso de quimioterapia, así mismo ninguno de los pacientes presentó toxicidad o compromiso a otros órganos.

Se identificaron diversas complicaciones, entre estas neutropenia febril que se presentó en el 14.2% de los casos, complicaciones infecciosas constituyeron el 32.5% de los casos (infección de región perianal, infección a nivel abdominal ya sea colitis neutropénica o pseudomembranosa, infecciones de tejidos blandos, infecciones de vías respiratorias altas, neumonías, infección de vías urinarias, choque séptico, infección de catéter venoso central). Según lo descrito en la literatura la fiebre ocurre frecuentemente durante la neutropenia inducida por quimioterapia y en el caso de las neoplasias hematológicas >80% de los pacientes presentará fiebre asociada a neutropenia, durante al menos uno o más ciclos de quimioterapia. En este trabajo se identificaron 102 eventos de neutropenia febril, es decir 86% del total de las complicaciones y de este porcentaje el 32.5% corresponden a eventos de neutropenia febril con foco infeccioso clínico identificado, datos similares a los reportados en estudios previos en donde se comenta un 20 a 30% de infecciones asociadas a neutropenia febril siendo los sitios más comúnmente afectados el tracto gastrointestinal, pulmón, y piel. En este estudio también se mostró que el sitio de infección más comúnmente afectado en

pacientes con neutropenia febril sigue siendo tracto gastrointestinal (principalmente colitis neutropénica y colitis pseudomembranosa) hasta en 29.7% de los casos

Las hemorragias se presentaron en el 5% (identificadas principalmente hemorragia transvaginal, hematoma subdural, rectorragia) y estas no fueron severas ya que cedieron con el soporte transfusional. El evento de hemorragia en sistema nervioso central se asoció a realización de punción lumbar.

La coagulopatía descrita en 1.6% de los casos (documentadas por hipofibrinogenemia severa asociada al uso de L-asparaginasa) y trombosis en el 0.8% de los casos (también asociada a L-asparaginasa), si bien se reporta solo 2 casos. Estas alteraciones hemostáticas se presentaron en pacientes con LLA, ya que en ambos se presentó coagulopatía y una paciente además presentó trombosis venosa profunda. Se han descrito en la literatura la presencia de complicaciones hemostáticas asociadas al uso de L-asparaginasa, las cuales pueden ser de etiología multifactorial en la que contribuyen la actividad procoagulante de las células leucémicas junto con los efectos del tratamiento citotóxico, infecciones, anemia y otros factores patógenos que inducen un estado de hipercoagulabilidad con posible aparición de signos de coagulación intravascular diseminada<sup>18</sup> Según Pui y cols en un estudio de pacientes con LLA y uso de L-asparaginasa mostraron un incidencia de 0.6% de eventos trombóticos<sup>18</sup> similar a lo demostrado en este estudio donde la incidencia de trombosis fue de 0.8%

Las reacciones infusionales se presentaron en el 1.6% de los casos (rash cutáneo asociado al uso de rituximab y fiebre asociada a la infusión de citarabina) y otras complicaciones menores en el 4.1% de los casos (mucositis, un episodio de bacteriemia, síndrome febril sin foco infeccioso identificado y sin asociarse a neutropenia, entre otras)

Un dato interesante que arrojó el análisis estadístico de este estudio fue la presencia de mayor número de complicaciones asociadas a quimioterapia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda al momento de la quimioterapia de inducción a la remisión (probablemente debida a uso de medicamentos citotóxicos exclusivos del tratamiento de LLA o bien algún factor de riesgo del paciente no identificado) alcanzando significancia estadística, no así para LMA. También se mostró una tendencia a mayor número de complicaciones en la quimioterapia de segunda consolidación y probablemente sea debido a los esquemas de tratamiento intensivo utilizados (4+2, 3+3, HiDAC, Fase IB HyperCVAD)

## CONCLUSIONES

Como se reporta en la literatura, las principales complicaciones asociadas al uso de quimioterapia constituyen las complicaciones infecciosas, en nuestra población de estudio se corroboró dicha información, y de éstas las más 3 complicaciones más frecuentes identificadas fueron aquellas con foco infeccioso a nivel abdominal, perianal, e infecciones de catéter venoso central. Solamente el 10% de los casos presentaron choque séptico, ninguno de los pacientes de la población estudiada sometida a quimioterapia falleció durante alguno de los ciclos de quimioterapia. En la población de estudio un porcentaje nada despreciable de pacientes (40%) no presentó ninguna complicación, esto representa un alto porcentaje de casos con buena evolución al tratamiento de quimioterapia, sin embargo debe de mencionarse que la gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio eran pacientes sanos sin comorbilidades importantes que pudieran impactar en la presencia de complicaciones asociadas al uso de quimioterapia. Además que no fue posible evaluar el total de casos diagnosticados durante el periodo de estudio establecido ya que por cuestión administrativa no se tuvo acceso a todos los expedientes clínicos, lo que traduce que la población analizada solo es una proporción del total de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda y sometidos a quimioterapia que presentan complicaciones, y por esta misma razón no fue posible evaluar la mortalidad de forma real.

Se concluye además que los esquemas de quimioterapia intensos (HyperCVAD, 7+3, 4+2, 3+3, 5+2, HiDAC, AIDA etc...) se asocian a mayor toxicidad hematológica, periodos de mielosupresión prolongados y por tanto vulnerabilidad a presentar cualquiera de las complicaciones previamente descritas.

En este estudio se demostró que el padecer leucemia linfoblástica aguda se asocia a mayor número de complicaciones durante la quimioterapia de inducción a la remisión, lo que obliga a tomar medidas preventivas en este tipo de pacientes, ya que en la población de referencia de nuestro hospital el diagnóstico más frecuente de leucemia aguda corresponde el de LLA.

Otro punto a destacar es que muy pocas de las complicaciones infecciosas detectadas fueron documentadas por cultivos positivos o por estudios de imagen, por tanto aún gran parte del manejo sigue siendo empírico de acuerdo a lo establecido en las guías de fiebre y neutropenia. Es de suma importancia identificar de forma precisa la etiología de estas complicaciones ya que de esta manera se administra tratamiento específico y por tanto se disminuye el riesgo de complicaciones asociadas a la complicación infecciosa inicial. Esto nos obliga a implementar actividades y acciones que sean pertinentes para poder identificar la etiología infecciosa en este tipo de pacientes.

Este trabajo correlaciona de manera global los esquemas de quimioterapia que con mayor frecuencia se administran en este hospital de acuerdo a la incidencia de leucemias agudas y las complicaciones que se presentan en cada uno de ellos, según el tipo de leucemia, sin embargo sería interesante evaluar las complicaciones asociadas a esquemas de quimioterapias específicos y realizar comparaciones unos con otros para evaluar si algún esquema de tratamiento se asocia a mayor toxicidad

y mayor número de complicaciones y realizar medidas preventivas pertinentes. Este trabajo requiere de un mayor número de pacientes a analizar para poder alcanzar significancia estadística en los otros ciclos de quimioterapia evaluados, ya que solo se pudieron analizar 25 casos de 88 debido a cuestiones administrativas en la facilidad para obtener los expedientes del archivo clínico, especialmente los pacientes fallecidos y esto a su vez permitiría evaluar de forma real la mortalidad asociada a tratamiento quimioterapéutico

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Greer JP., Arber DA., Glader B., List AF., Means Jr RT., Paraskevas F., Rodgers GM., Foerster J. Wintrobe's Clinical Hematology. 12a ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2009
- 2.-Kaushanasky K., Lichtman M., Beutler E., Kipps T., Prchal J., Seligsohn U. Williams Hematology. 8a ed. McGraw-Hill; 2010.
- 3.-Vardiman JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: an overview with emphasis on the myeloid neoplasms. Chem Biol Interact 2010;184(1-2):16-20
- 4.- Campo E., Swerdlow SH., et al. The 2008 classification of lymphoid neoplasms and beyond, evolving concepts and practical applications. Blood 2011;117(19):5019-32
- 5.- Gao C., Sands AM., et al. Mixed phenotype acute leukemias. N A J Med Sci 2012; 5(2):119-122.
- 6.- Deschler B., Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. In: Estey EH., Faderl SH., Kantarjian HM. Hematologic malignancies: acute leukemias. Berlín: Springer; 2008. p. 47-56.
- 7.- Wartenberg D., Groves FD., Adelman AS. Acute lymphoblastic leukemia: epidemiology and etiology. In: Estey EH., Faderl SH., Kantarjian HM. Hematologic malignancies: acute leukemias. Berlín: Springer; 2008. p. 77-94.
- 8.- Díaz-Ruiz R., Aguilar-López L., et al. Análisis de características clinicobiológicas de leucemia linfoblástica aguda (LAL) del adulto. Gac Med Mex. 2015; 151:150-6
- 9.- Infante-Sierra H., Crespo-Solís E., et al. Evaluación del esquema 7+3 en leucemia mieloide aguda y tasa de mortalidad temprana en una cohorte retrospectiva versus cohorte prospectiva. Rev Fac Med UNAM 2008; 51(4)
- 10.- Crespo-Solís E., Rosas-López A., et al. Análisis del tratamiento de inducción a la remisión con 7+3+7E o con dosis intermedias de citarabina en pacientes adultos <55 años con leucemia mieloide aguda. Rev Hematol Mex 2013; 14:15-20
- 11.- National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. May 28th 2009. US. Department of health and human services. 2009.

- 12.- Freifeld AG., Bow EJ., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of América. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52 (4):e56-e93.
- 13.- Marín M., Gudiol C., et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: Differences between patients with haematological malignancies and solid tumors. *Journal of Infection* 2014; 69, 417-423.
- 14.- Sun Y., Huan H., et al. Invasive fungal infections in patients receiving chemotherapy for hematological malignancy: a multicenter prospective observational study in China. *Tumor Biol* 2015; (36):757-767
- 15.- Dorantes-Diaz D., Garza-Sánchez J., et al. Prevalencia de enterocolitis neutropénica en adultos con neutropenia grave y mortalidad asociada. *Rev Gastroenterol Mex* 2009; 74 (3): 224-9.
- 16.- Rizzatti M., Brandalise SR., et al. Neutropenic enterocolitis in children and young adults with cancer: Prognostic value of clinical and image findings. *Pediatric Hematology and Oncology* 2010; (27):462-470.
- 17.- Chaoui D., Legrand O., et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia* 2004; (18):670-675
- 18.- Gugliotta, L., Mazzuconi, MG. et al. La asparaginasa y las complicaciones hemostáticas en la leucemia linfoblástica aguda. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto (GIMEMA) Roma, Italia.

# ANEXOS

## Anexo 1

### Hoja de Recolección de datos

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

No. Afiliación \_\_\_\_\_ Género \_\_\_\_\_

Tipo de Leucemia \_\_\_\_\_

Categoría de Riesgo \_\_\_\_\_

Biometría hemática al diagnóstico:

- Hb \_\_\_\_\_ Leucocitos \_\_\_\_\_ Neutrófilos \_\_\_\_\_ Plaquetas \_\_\_\_\_

Deshidrogenasa láctica al diagnóstico

- DHL \_\_\_\_\_

Comorbilidades presentes: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

- Numere las comorbilidades \_\_\_\_\_

Esquema inicial de QT administrado \_\_\_\_\_

# de ciclo de QT	Complicaciones detectadas durante el ciclo	Biometría hemática al momento de la complicación				DHL al momento de la complicación
		Hb	Leu	Neu	Pit	
		Hb	Leu	Neu	Pit	DHL
		Hb	Leu	Neu	Pit	DHL
		Hb	Leu	Neu	Pit	DHL
		Hb	Leu	Neu	Pit	DHL
		Hb	Leu	Neu	Pit	DHL
		Hb	Leu	Neu	Pit	DHL
		Hb	Leu	Neu	Pit	DHL
		Hb	Leu	Neu	Pit	DHL

Requirió de cambio de esquema de QT: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Esquema de rescate de QT administrado \_\_\_\_\_

# de ciclo de QT	Complicaciones detectadas durante el ciclo	Biometría hemática al momento de la complicación				DHL al momento de la complicación
		Hb	Leu	Neu	Plt	
		Hb	Leu	Neu	Plt	DHL
		Hb	Leu	Neu	Plt	DHL
		Hb	Leu	Neu	Plt	DHL
		Hb	Leu	Neu	Plt	DHL
		Hb	Leu	Neu	Plt	DHL
		Hb	Leu	Neu	Plt	DHL
		Hb	Leu	Neu	Plt	DHL
		Hb	Leu	Neu	Plt	DHL

El paciente falleció durante algún ciclo de QT: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Durante cuál ciclo \_\_\_\_\_

Motivo de defunción \_\_\_\_\_

## ANEXO II

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda"  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Carta de Consentimiento Informado para participar en proyectos de investigación  
Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente lo estamos invitando a participar en el protocolo de

### **COMPLICACIONES ASOCIADAS AL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA EN LEUCEMIAS AGUDAS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"**

Registrado ante el Comité Local de Investigación y ética con el número: \_\_\_\_\_

**El objetivo del estudio es:** Evaluar las complicaciones más frecuentes que se presentan al momento de los ciclos de quimioterapia que ha recibido y si existen alteraciones en sus exámenes de sangre como los niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos, plaquetas, niveles de la enzima deshidrogenasa láctica, el tipo de de leucemia que usted padece, así como la presencia de otras enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, enfermedades pulmonares, que puedan sean considerados como factor de riesgo en el desarrollo de estas complicaciones en pacientes como usted con diagnóstico de leucemia aguda.

**Su participación consiste en:** permitir que se revise su expediente clínico para evaluar las complicaciones que se han presentado durante cada ciclo de quimioterapia, así como las alteraciones de su sangre en cada ciclo de quimioterapia en el cual ha presentado alguna complicación. Así mismo permitir que se analicen si existen otras enfermedades crónicas, que se asocien a un mayor riesgo de complicaciones.

**Beneficios:** Detectar cuales son las complicaciones más frecuentes en los pacientes con leucemia aguda, así mismo identificar cuales son las alteraciones en la sangre que se relacionan con mayor frecuencia a estas complicaciones con la finalidad de prevenirlas y en el caso de detectarlas iniciar un tratamiento en corto tiempo.

**Riesgos:** No hay riesgos, ya que solo se maneja la información ya plasmada en el expediente clínico, no se identificarán a los pacientes en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio. Los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial.

**En caso de tener alguna duda, comentario o preguntas sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a:** Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de

### **Declaración de Consentimiento**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me otorgado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

### **Nombre y firma del paciente o del representante legal**

\_\_\_\_\_

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

**Investigador:** Dra. Laura Elena Yáñez Santana, Médico Residente de Hematología de cuarto año

\_\_\_\_\_

**Firma**

\_\_\_\_\_

**Fecha**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_

**Nombre del Testigo 1**

\_\_\_\_\_

**Parentesco con participante**

\_\_\_\_\_

**Firma del Testigo**

\_\_\_\_\_

**Fecha**

\_\_\_\_\_

**Nombre del Testigo 2**

\_\_\_\_\_

**Parentesco con participante**

\_\_\_\_\_

**Firma del Testigo**

\_\_\_\_\_

**Fecha**