



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"

Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS:

"MORTALIDAD POR NEUTROPENIA FEBRIL DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN DE PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO LA RAZA"

Que para obtener el grado de Médico Especialista en
Hematología

Presenta:

Dra. Astrid Isela Alcalá García

Asesor:

M. en C. Dr. Álvaro Hernández Caballero

Ciudad de México 2022



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jaime García Chávez

Profesor titular del curso de Hematología, UNAM
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza.

Dr. Álvaro Hernández Caballero

Asesor de tesis
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza.

Dra. Astrid Isela Alcalá García

Médico residente de tercer año de la Especialidad de Hematología
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza.

Número de protocolo: R-2022-3501-064

ÍNDICE

1. Carátula.....	1
2. Hoja de autorización de tesis.....	2
3. Índice.....	3
4. Resumen.....	4-5
5. Introducción.....	6-13
6. Material y método.....	14-15
7. Resultados.....	16-22
8. Discusión.....	23-25
9. Conclusión.....	26
10. Bibliografía.....	27-31
11. Anexos.....	32-34

1. RESUMEN.

Título: Mortalidad por neutropenia febril durante el tratamiento de inducción de pacientes con leucemia aguda linfoblástica en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, considerando el inicio de la cohorte el día del diagnóstico de LLA y el final del seguimiento el día de egreso de la hospitalización de la primera inducción a la remisión. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de LLA que reciban quimioterapia de inducción a la remisión con intención curativa durante el periodo mayo 2022-2023. Diariamente se recolectaron datos sobre la incidencia de neutropenia, su duración, la presencia de fiebre asociada a procesos infecciosos, uso de antibióticos, cultivos y la mortalidad. Se utilizó estadística descriptiva de las variables (frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con su distribución). Se calcularon tasas, frecuencias y medianas de las variables en el estudio.

Resultados:

El esquema más empleado fue el Hyper-CVAD en el 80.6%, seguido del esquema BFM-95 con 13.9%. Hasta el 50% de los pacientes presentaron fiebre y el 47.2% neutropenia. Al clasificar la neutropenia por grados nos percatamos que gran parte de los pacientes presentó una neutropenia profunda con 25%.

Conclusión:

La detección temprana y la administración de antibiótico tras una complicación infecciosa, podría ayudar a resguardar la vida de los pacientes.

Palabras clave: Neutropenia febril, leucemia aguda linfoblástica, quimioterapia, mortalidad.

ABSTRACT.

Title: Mortality due to febrile neutropenia during induction treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia in the Hematology Service of the Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza.

Material and methods: An observational study was carried out, considering the start of the cohort on the day of ALL diagnosis and the end of follow-up on the day of hospital discharge from the first induction of remission. All patients diagnosed with ALL receiving remission-induction chemotherapy with curative intent were included during the period May 2022-2023. Data were collected daily on the incidence of neutropenia, its duration, the presence of fever associated with infectious processes, antibiotic use, cultures, and mortality. Descriptive statistics of the variables (frequencies, measures of central tendency and dispersion according to their distribution) were used. Rates, frequencies and medians of the variables in the study were calculated.

Results: The most used scheme was the Hyper-CVAD in 80.6%, followed by the BFM-95 scheme with 13.9%. The patients presented fever and 47.2% neutropenia. When classifying neutropenia by degrees, we realized that a large part of the patients presented profound neutropenia with 25%.

Conclusion: Early detection and antibiotic administration after an infectious complication could help to protect the lives of patients

Key words: Febrile neutropenia, acute lymphoblastic leukemia, chemotherapy, mortality.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. Leucemia Aguda Linfoblástica.

El cáncer es un problema prioritario de salud pública en México y el mundo, por su incidencia y alta tasa de mortalidad. En México, el cáncer se ha mantenido en segundo o tercer puesto como una de las principales causas de muerte, para el año 2013 el país presentaba una tasa de mortalidad de 66.37 por 100,000 habitantes.¹

El cáncer constituye el primer lugar como causa de mortalidad en niños de cinco a 14 años. Se estima que el 25% de estos casos de cáncer se deben a leucemia linfoblástica aguda (LLA). En la población general, la LLA contribuye como sexta causa de mortalidad relacionada al cáncer.²

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es un cáncer hematológico que se origina por alteraciones en la diferenciación, proliferación y acumulación de células progenitoras linfoides en la médula ósea y/o sitios extramedulares.

La LLA tiene mayor incidencia en los niños. Sin embargo, es en los adultos donde presenta mayores retos para su tratamiento. El tratamiento de la LLA en el adulto se deriva principalmente de los regímenes de tratamiento con múltiples agentes quimioterápicos diseñados para los pacientes pediátricos.

De manera general, el tratamiento de la LLA consiste en esquemas de inducción, consolidación y mantenimiento; asociado a profilaxis para infiltración en el Sistema Nervioso Central. Este tratamiento produce una tasa de cura del 90% en los niños y del 60% en los adolescentes.

En los adultos las tasas de curación no han sido tan favorables. A pesar de que las tasas de remisión completa son altas (80-90%), las tasas de curación son del 40% al 50% debido a una alta frecuencia de recaídas. La supervivencia global a 5 años es del 90% en los niños y del 30% en los adultos.³

2.2. Tratamiento de inducción de la LLA.

El objetivo de la terapia de inducción en la LLA es inducir la remisión completa erradicando las células leucémicas de la médula ósea. Los fármacos más activos contra las células de LLA son la vincristina, antraciclinas, corticoesteroides, L-asparaginasa y ciclofosfamida; estos fármacos constituyen la columna vertebral de la mayoría de los regímenes de inducción.

Existen muchos esquemas de inducción para la LLA y están basados en las mismas drogas fundamentales, con diferencias en 1 a 2 fármacos o cambios en los días de administración de los medicamentos.

Una característica común a los esquemas de inducción en LLA es el uso de múltiples dosis de quimioterapia secuencial o altas dosis de ciertos fármacos, generando una quimioterapia de alta intensidad y toxicidad. Esto genera mielosupresión prácticamente en la totalidad de los enfermos, con periodos prolongados de neutropenia y requerimiento de transfusiones para suplir la disminución de células sanguíneas.³

2.3. Infección en pacientes con LLA.

Los periodos prolongados de neutropenia durante la fase de inducción se asocian a complicaciones infecciosas durante el tratamiento de la LLA. Se considera que la infección es la principal causa de mortalidad relacionada a tratamiento. El riesgo de mortalidad asociada a infección es mayor durante la fase de inducción, en comparación con otras fases del tratamiento. Se ha reportado que la principal causa de infección es bacteriana con el 68% de los casos, con predominio de Gramnegativos. El 20% de las infecciones corresponde a infecciones fúngicas. Existe una tendencia a mayor riesgo de mortalidad relacionada a infección en relación con la intensidad de la terapia de inducción.⁴

En un estudio que evaluó de forma prospectiva una cohorte italiana de 271 adultos con LLA en diferentes fases de tratamiento. Se analizaron 179 eventos de fiebre. La incidencia de fiebre de origen desconocido fue de 13.9%. En el

89% de los casos la fiebre fue precedida por neutropenia. La tasa total de mortalidad fue de 11.7%, el 8.9% de los pacientes presentaron mortalidad relacionada a infección.

Durante el tratamiento de la LLA puede haber retrasos e interrupciones en el tratamiento debido a toxicidad como neutropenia o infecciones severas. Se ha reportado en la literatura que los pacientes que tienen un menor cumplimiento de los esquemas de quimioterapia presentan desenlaces adversos. Se ha propuesto que estos retrasos en el cumplimiento de los esquemas de quimioterapia se asocian a mayor riesgo de recaída posterior.⁵

2.4. Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos.

La neutropenia incrementa el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas. Antes de la década de 1980 no existía un tratamiento efectivo para el tratamiento de la neutropenia, los pacientes recibían antibióticos, reemplazo de líquidos y medidas de soporte generales. Los pacientes con enfermedades oncológicas que reciben quimioterapia mielosupresora desarrollan frecuentemente neutropenia inducida por quimioterapia, la duración de la neutropenia se asocia al desarrollo de neutropenia febril y esto puede ocasionar retrasos o reducción en la dosis de quimioterapia, afectando los desenlaces oncológicos.⁶

De manera endógena ante la estimulación antigénica o la activación por citocinas como IL-1, IL-6 y TNF alfa; los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos producen y secretan factor estimulante de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). El G-CSF induce la aparición de colonias que contienen solo granulocitos, mientras el GM-CSF genera colonias de granulocitos y macrófagos.

Estudios en ratones knock-out para el receptor del G-CSF han confirmado que esta proteína es crítica para desencadenar la granulopoyesis.⁷ El receptor del G-CSF está conformado por un asa transmembrana que homodimeriza con la

unión del G-CSF y produce señalización intracelular a través de vías como JAK/STAT, SRC, PI3K/AKT y Ras/ERK1/2.⁸ En 1986 se logró la clonación del G-CSF en el laboratorio y su expresión en células de E coli para ser comercializado con fines farmacológicos. El filgrastim, forma farmacéutica del G-CSF fue aprobado en 1991 para disminuir el riesgo de infección asociada a neutropenia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, acortar el tiempo de recuperación de la neutropenia, reducir la duración de la fiebre y para la movilización de células troncales hematopoyéticas para trasplante. También se indica en pacientes con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática. La molécula de filgrastim ha sufrido modificaciones bioquímicas para extender su duración dando origen al pegfilgrastim, lenograstim o lipegfilgrastim.⁹

La dosis recomendada de filgrastim es 5 mcg/kg/día por vía subcutánea hasta tener una recuperación de neutrófilos >1000 células/microlitro.¹⁰ El estudio pivote que llevó a la aprobación del filgrastim demostró disminuir la incidencia de neutropenia febril, reducir la incidencia de neutropenia grado 4, abreviar la duración y severidad de la neutropenia, reducir las tasas de infección, la duración del tratamiento antibiótico y el tiempo de hospitalización en pacientes con cáncer pulmonar que recibieron quimioterapia mielosupresora.¹¹

En las últimas décadas múltiples estudios han evaluado la eficacia y seguridad del filgrastim en diversas indicaciones y poblaciones. Un metaanálisis reciente realizado por Dale y colaboradores incluyó 26 estudios con datos de 9018 pacientes, de los cuales 4088 recibieron filgrastim. Se encontró que el riesgo de desarrollo de neutropenia febril después de recibir quimioterapia fue menor con el uso de filgrastim vs placebo o ningún tratamiento (RR 0.63, IC 95% 0.53-0.75). El riesgo de desarrollo de neutropenia grado 3 ó 4 también fue menor al recibir filgrastim (RR 0.5, IC 95% 0.37-0.68), al igual que la duración de la neutropenia grado 3 ó 4. No se obtuvieron resultados unánimes en cuanto a disminución de la tasa de infección, duración de antibioticoterapia, número y duración de hospitalizaciones. No se observó una diferencia significativa en la

supervivencia global de los pacientes tratados con filgrastim en comparación con los no tratados. El tiempo de la recuperación de neutrófilos fue menor con el uso de filgrastim, sin embargo, no existieron diferencias significativas en las tasas de infección.

En cuanto a los efectos secundarios, el riesgo de desarrollar dolor óseo fue significativamente mayor en los pacientes tratados con filgrastim (RR 2.61, IC 95% 1.29-5.27)¹²

2.5. Costo del Tratamiento con Filgrastim.

El uso de filgrastim incrementa el costo de atención de los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia o de origen benigno. En el portal de compras del Instituto Mexicano del Seguro Social se declara que el contrato asignado por licitación nacional pública que cubrió el abasto del 28 de noviembre de 2018 al 31 de diciembre de 2019 resultó en una erogación de \$91,282,980.00 pesos mexicanos. Se adquirieron 70,762 piezas a un costo unitario de \$1,290.00 pesos mexicanos. Cada pieza consta de 5 ámpulas de filgrastim de 300 mcg cada una.

En el mercado privado una caja de 5 ámpulas de filgrastim tiene un costo típico de \$9,636.19 pesos.

2.6. Costo - Efectividad de Filgrastim.

Bennett y colaboradores revisaron publicaciones que evaluaron el costo-efectividad del uso de factores estimulantes de colonias en niños con leucemia. El uso de G-CSF en niños con LLA se asoció a una reducción en el tiempo de recuperación de la neutropenia, menos infecciones documentadas, menor duración de hospitalización. El uso de filgrastim incrementó el costo derivado de la atención de manera no significativa.¹³

En el contexto de un ensayo clínico para el tratamiento de la LLA de células T y linfoma linfoblástico en niños, Bennett y colaboradores analizaron de forma

retrospectiva los costos derivados del manejo de soporte para el tratamiento de quimioterapia.

En el ensayo se aleatorizaron pacientes de 1 a 22 años para recibir filgrastim (n=45) o no recibirlo (n=43) después del tratamiento de inducción y dos ciclos de mantenimiento. No se encontraron diferencias significativas en los eventos relacionados a neutropenia durante la inducción. Durante el mantenimiento, el filgrastim redujo significativamente los días de fiebre y neutropenia grave, con una tendencia a menores días de hospitalización. La mediana de costo del tratamiento de soporte en pacientes con filgrastim fue de 34,190 dólares y de 28,653 dólares en los que no lo recibieron. El análisis de sensibilidad demostró que la diferencia en los costos totales no fue estadísticamente significativa, aún en escenarios que incluyeron variaciones en los días de estancia, antibióticos, dosis y costo de filgrastim.¹⁴

Pui y colaboradores reportaron que el uso de filgrastim, en comparación con placebo, aceleró la recuperación de la neutropenia después de quimioterapia intensiva para la inducción en niños y adolescentes con LLA, pero no se reflejó una disminución en la tasa de hospitalización por neutropenia febril, una mayor supervivencia libre de enfermedad o reducción en los costos de las medidas de soporte.¹⁵

Little y colaboradores realizaron un ensayo clínico en pacientes con LLA aleatorizando a recibir filgrastim después del primer o segundo bloque de quimioterapia intensiva en un estudio cruzado para determinar si el uso profiláctico de G-CSF podría reducir la frecuencia de readmisión al hospital para el tratamiento de la neutropenia febril.

Encontraron una disminución significativa en el número de ingresos al hospital, pero no hubo diferencias en la duración de la hospitalización, toxicidad hematológica, recuperación de neutrófilos y duración de la terapia de soporte entre ambos grupos. No demostraron un beneficio en términos de costo con el uso de filgrastim.¹⁶

Casadiego y colaboradores realizaron un análisis farmacoeconómico con árbol de decisión y horizonte temporal de 30 días desde la perspectiva del sistema de salud de Colombia, incluyendo los costos directos de atención. El costo de los medicamentos y los procedimientos los tomaron de fuentes oficiales y de una institución de referencia nacional de servicios oncológicos. Los datos de eficacia y seguridad se tomaron de la literatura y dos cohortes de pacientes colombianos mayores a 15 años. Evaluaron como desenlace la proporción de muertes evitadas.

Encontraron que la variable que tuvo mayor impacto sobre la mortalidad fue la incidencia de neutropenia febril. Se consideró un umbral de 22,228 dólares en el 80% de los casos para considerar costo-efectividad. Concluyeron que el uso de G-CSF no es costo-efectivo cuando la incidencia de neutropenia febril es mayor a 48% y por lo tanto en Colombia no se consideró costo-efectivo.¹⁷

Rodríguez y colaboradores en Chile incluyeron a 35 pacientes con neutropenia febril y aleatorizaron a recibir filgrastim o no recibirlo. No encontraron diferencias significativas con respecto a la duración de la hospitalización ni del tratamiento antimicrobiano, de la fiebre y del período de neutropenia.¹⁸

En México Morgán y colaboradores reportaron en 2009 una evaluación económica mediante un análisis de costo-efectividad del uso profiláctico de filgrastim (300 mcg, 6 dosis), Pegfilgrastim (6 mg, dosis única) o no aplicar G-CSF en pacientes oncológicos. Se desarrolló un árbol de decisión sobre una cohorte hipotética de 100 episodios, los datos de efectividad se obtuvieron mediante la revisión sistemática de la literatura. La estimación de los costos directos médicos la realizaron aplicando encuestas a siete médicos especialistas reportando los recursos necesarios para el manejo de pacientes con neutropenia febril considerando costo de medicamentos, consultas, estudios clínicos, hospitalización y procedimientos/equipos basados en la atención médica otorgada en el Instituto Mexicano del Seguro Social, se emplearon los precios publicados en el Diario Oficial de la Federación, 2008. Los autores reportaron que Pegfilgrastim fue mejor opción en función del menor

número de eventos de neutropenia febril (2%) que pueden presentarse en comparación con no brindar tratamiento profiláctico (20%) o con Filgrastim (8%). El costo en pesos mexicanos de la falta de tratamiento profiláctico fue de \$1,291,179, comparado con \$939,440 de Filgrastim y con \$760,875 de Pegfilgrastim. El Pegfilgrastim se consideró la opción dominante.¹⁹

En 2002 López y colaboradores evaluaron en el ISSSTE diferencias de aplicar el filgrastim de forma temprana o más tardía en el tratamiento de la neutropenia febril inducida por quimioterapia. No encontraron diferencias significativas en los desenlaces clínicos. Reportaron que el costo de atención fue mayor en los pacientes que iniciaron el filgrastim de manera temprana.²⁰

En otro estudio de López y colaboradores en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre analizaron a 32 pacientes con neutropenia febril aleatorizando a recibir filgrastim o no recibirlo. Concluyeron que el tratamiento con FEC-G asociado a antibióticos de amplio espectro disminuyó la duración de los días con fiebre, hospitalización y neutropenia. No encontraron diferencias en la tasa de resolución de las infecciones o la mortalidad.²¹

2.7. Costo relacionado al tratamiento de la LLA.

El cáncer se ha convertido en un problema de salud pública. El incremento en su incidencia, la mayor supervivencia de los pacientes y la introducción de fármacos innovadores ha contribuido para incrementar los costos asociados al tratamiento de los pacientes oncológicos, significando en una carga importante para los sistemas públicos de salud.

En un estudio publicado en Estados Unidos se reportó que la mediana del costo derivado los eventos adversos secundarios al uso de quimioterapia para LLA fue de \$197,213 dólares americanos. La mayor parte del costo se derivó del tratamiento de las infecciones (\$164,461), seguido de las citopenias (\$125,210) y eventos gastrointestinales (\$11,652).^{22,23}

3. MATERIAL Y MÉTODO.

El estudio se efectuó en el Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Instituto Mexicano del Seguro Social. El estudio se llevó a cabo en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en tratamiento de inducción a la remisión atendidos por nuestro servicio durante el periodo Mayo 2022 –2023.

Se trató de un estudio tipo cohorte, observacional, descriptivo y prospectivo en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años de edad, ambos sexos, derechohabientes del IMSS, con diagnóstico de LLA por presentar más del 20% de blastos linfoides en la médula ósea y que se encuentren recibiendo algún esquema intensivo de inducción a la remisión. Se excluyeron a pacientes con recaída o refractarios a tratamiento. Se eliminaron a los individuos con expedientes incompletos.

Se calculó la muestra a través de la fórmula para una proporción en población infinita, resultando un tamaño de muestra de 36 pacientes, sin embargo, se incluyeron todos aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión.

El estudio se realizó con previa autorización del Comité Local de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”, se identificaron aquellos pacientes con diagnóstico de LLA que se encuentren recibiendo algún esquema intensivo de inducción a la remisión, recabando los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de selección.

Se siguió la evolución de pacientes que ingresen con diagnóstico de pancitopenia en estudio o leucocitosis en estudio y se identificaron a aquellos que su diagnóstico final sea LLA. De igual forma se siguió de manera prospectiva la información del expediente, incluyendo notas de evolución, indicaciones médicas, hojas de enfermería, reportes de laboratorio y notas de interconsulta de Infectología.

Los datos recabados se capturaron en un archivo de Excel y posteriormente se analizaron en el software estadístico SPSS® versión 25.0. Se empleó estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, media, desviación estándar, medianas y rangos intercuartiles, de acuerdo con la distribución de las variables y estadística inferencial con prueba de Chi cuadrada y T de student para encontrar las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) al comparar las variables entre los desenlaces presentados. Se calcularon las tasas de mortalidad relacionadas a neutropenia febril.

4. RESULTADOS.

Se incluyeron 36 pacientes con diagnóstico confirmado de LLA (presentar más del 20% de blastos linfoides en la médula ósea) que se encontraban recibiendo algún esquema intensivo de inducción a la remisión en el Servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La **Tabla 1** muestra las características generales de la población, donde la distribución por sexo la población está constituida por 41.7% mujeres y 58.3% hombres. El rango de edad que predominó fue el de 36 a 64 años en el 66.7% de los casos. La mediana de edad fue de 28 (26-38) años. Respecto a los esquemas quimioterapéuticos, el esquema más empleado fue el Hyper-CVAD en el 80.6%, seguido del esquema BFM-95 con 13.9%. En general, la mayor parte de la población egresó debido a mejoría clínica 86.1% y solo 5 personas fallecieron.

Tabla 1. Características generales de la población.

Característica	n = 36 (100%)
Sexo, n (%)	
Hombre	21 (58.3)
Mujer	15 (41.7)
Edad, n (%)	
18 a 35 años	8 (22.2)
36 a 64 años	24 (66.7)
65 años o más	4 (11.1)
Días de estancia hospitalaria, mediana, RIC	28 (26-38)
Esquema de quimioterapia, n (%)	
Hyper-CVAD	29 (80.6)

BFM-95	5 (13.9)
St. Jude XV	1 (2.8)
Danna Farber	0 (0)
Motivo de egreso, n (%)	
Mejoría clínica	31 (86.1)
Muerte	5 (13.9)

RIC: Rango intercuartilo

Por otra parte, la mitad de los pacientes presentaron fiebre y el 47.2% neutropenia. Al clasificar la neutropenia por grados nos percatamos que gran parte de los pacientes presentó una neutropenia profunda con 25%, seguida de la moderada y grave, ambas en el 11.1% de la población. En general, los pacientes presentaron datos de neutropenia febril en las primeras dos semanas de su evolución (41.7%). El resto de características se representan en la **Tabla 2**.

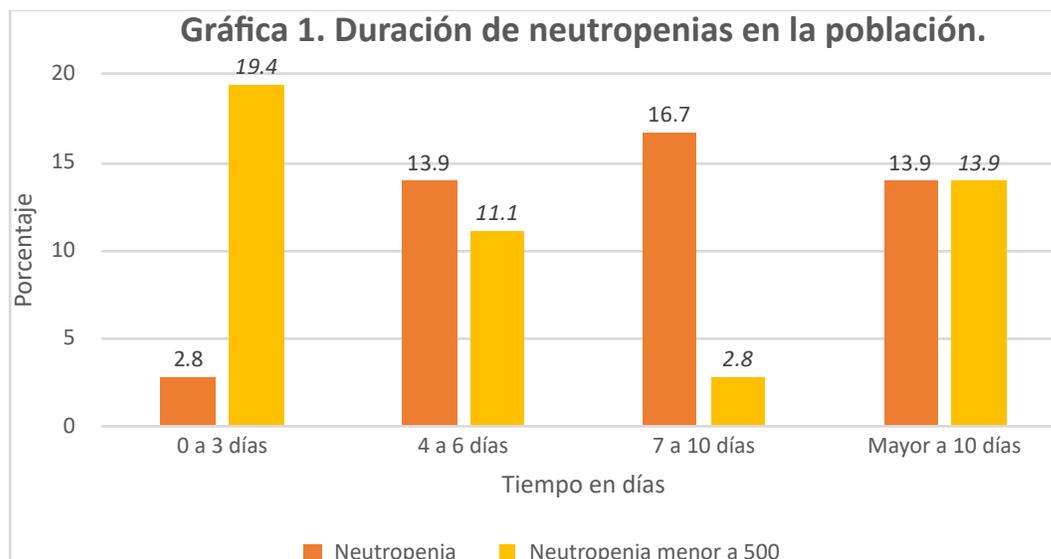
Tabla 2. Características de la neutropenia febril de la población.

Característica	n = 36 (100%)
Fiebre, n (%)	18 (50)
Neutropenia, n (%)	17 (47.2)
Grado de neutropenia, n (%)	
Leve (1500 a 1000 neutrófilos)	0 (0)
Moderada (999 a 500 neutrófilos)	4 (11.1)
Grave (499 a 101 neutrófilos)	4 (11.1)
Profunda (100 o menos neutrófilos)	9 (25)
Duración de neutropenia, n (%)	
0 a 3 días	1 (2.8)

4 a 6 días	5 (13.9)
7 a 10 días	6 (16.7)
Mayor a 10 días	5 (13.9)
Duración de neutropenia menor a 500, n (%)	
0 a 3 días	7 (19.4)
4 a 6 días	4 (11.1)
7 a 10 días	1 (2.8)
Mayor a 10 días	5 (13.9)
Día de quimioterapia en que inicia con fiebre, n (%)	
Día 7 a 14	15 (41.7)
Día 15 a 21	3 (8.3)
Día 22 en adelante	0 (0)
Día de quimioterapia en que inicia con neutropenia, n	
Día 7 a 14	15 (41.7)
Día 15 a 21	2 (5.6)
Día 22 en adelante	0 (0)

La **Gráfica 1** esquematiza la duración de tiempo que los pacientes presentaron neutropenia. Podemos apreciar que la neutropenia menor a 500 se presentó principalmente en los primeros 3 días de evolución, mientras que la neutropenia como tal duró de 7-10 días en promedio en el 16.7% de la población.

Gráfica 1. Duración de neutropenia en la población.

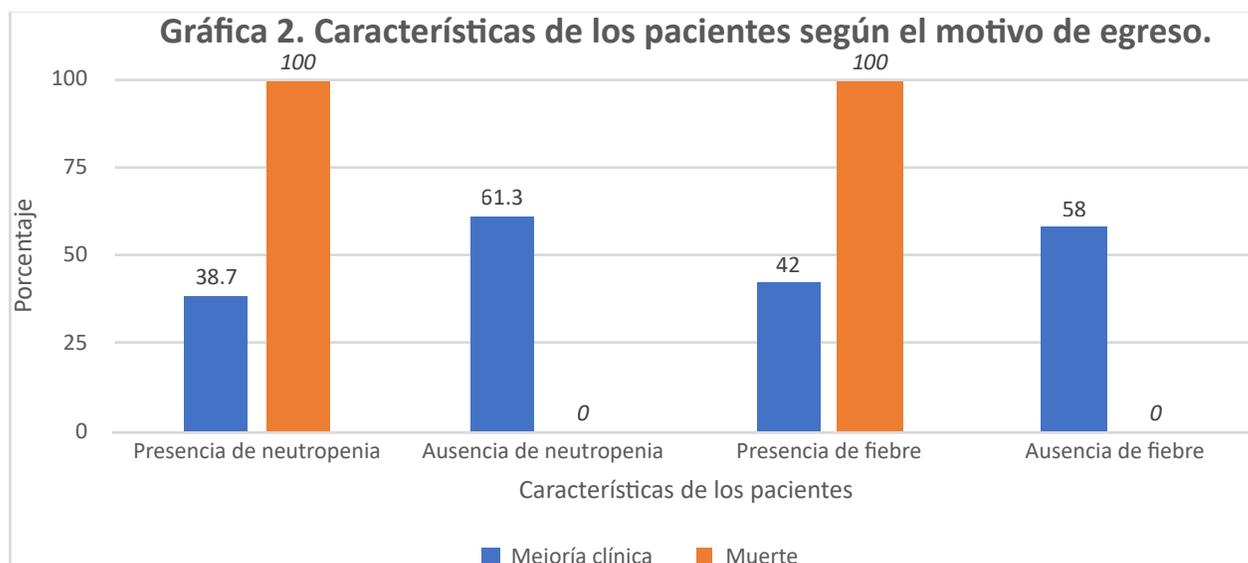


Al analizar los motivos de egreso de los pacientes, nos encontramos que la totalidad de los pacientes que fallecieron presentaron datos de neutropenia y de fiebre, convirtiéndose en un principal factor de riesgo para la defunción. Estos datos se visualizan a detalle en la **Gráfica 2**.

Tabla 3. Características de los pacientes según el motivo de egreso.

Neutropenia	Mejoría clínica n= 31 (100%)	Defunción n=5 (100%)
Presencia de neutropenia	12 (38.7)	5 (100%)
Ausencia de neutropenia	19 (61.3)	0 (0)
Presencia de fiebre	13 (42)	5 (100)
Ausencia de fiebre	18 (58)	0 (0)

Gráfica 2. Características de los pacientes según el motivo de egreso.



De igual forma, analizamos las características de los 17 pacientes que presentaron algún proceso infeccioso. El tipo de infección predominante fueron de acceso vascular central y localización respiratorio en 13.9% de los pacientes, donde principalmente se aislaron bacterias gram negativas 25%, por lo que se utilizaron en su mayoría antibióticos (44.4%)

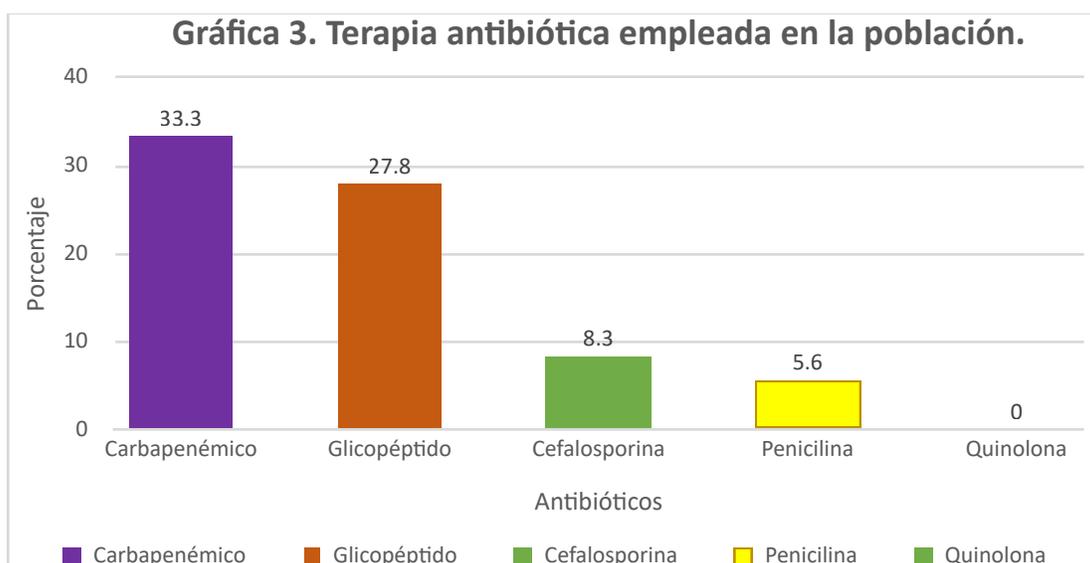
Tabla 3. Características de pacientes con infección en LLA durante terapia de inducción.

Característica	n = 36 (100%)
Presencia de proceso infeccioso, n (%)	17 (47.2)
Tipo de infección, n (%)	
Acceso vascular central	5 (13.9)
Respiratorio	5 (13.9)

Digestivo	2 (5.6)
Urinario	0 (0)
Tejidos blandos	3 (8.3)
Otra	2 (5.6)
Microorganismo aislado, n (%)	
Bacterias gran positivas	2 (5.6)
Bacterias gran negativas	9 (25)
Virus	0 (0)
Hongos	2 (5.6)
Parásitos	0 (0)
Manejo antimicrobiano, n (%)	
Antibiótico	16 (44.4)
Antiviral	0 (0)
Antifúngico	2 (5.6)
Antiparasitario	0 (0)
Tipo de antibiótico, n (%)	
Carbapenémico	12 (33.3)
Glicopéptido	10 (27.8)
Cefalosporina	3 (8.3)
Penicilina	2 (5.6)
Quinolona	0 (0)

La **Gráfica 3** resume los esquemas antibióticos empleados en los pacientes con algún proceso infeccioso. Encontramos que los carbapenémicos fueron los de mayor elección en estos casos con un 33.3%, seguidos de los glicopéptidos en 27.8% y las cefalosporinas en el 8.3% de los casos.

Gráfica 3. Terapia antibiótica empleada en la población.



Finalmente, como objetivo de esta investigación calculamos la tasa de mortalidad en la población, la cual se desglosa a continuación.

Tasa de mortalidad por neutropenia febril durante el tratamiento de inducción de pacientes con LLA =

$$\frac{5(\text{Número de defunciones})}{36(\text{Población total})} \times 1000 = 13.88\%$$

5. DISCUSIÓN.

Este análisis prospectivo de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” proporciona información importante sobre la tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento debido a complicaciones infecciosas en nuestros pacientes, y los sitios más comunes de infección y organismos causales.

Nuestro estudio informa que la neutropenia es un factor de riesgo que se presenta en pacientes con LLA. En el estudio se evidencia una cantidad importante de pacientes con LLA con neutropenia profunda. Misma que el autor Francesc et al²⁴, rectifica en su artículo ya que menciona que la neutropenia es una complicación que se presenta en pacientes con neoplasias hematológicas malignas que reciben quimioterapia, Por otro lado, en un estudio realizado por C. Logan et al²⁵, informa que la neutropenia febril ocurre en >80% de los pacientes que reciben quimioterapia por leucemia aguda, otro estudio que confirma lo mencionado anteriormente es el estudio de Roberto di Blasi et al²⁶, en donde menciona que la neutropenia estuvo presente principalmente al inicio del evento febril (89,9 %). Sin embargo, en nuestro estudio únicamente el 47.2% presentó esta complicación.

Bien es sabido que, estos tipos de pacientes corren el riesgo de presentar algún proceso infeccioso, el estudio de Roberto di Blasi et al²⁶, nos evidencia que 9/10 casos presentaron infecciones por bacterias en un 23.2%, siendo predominante las bacterias y los hongos. Cifras que coinciden con nuestro estudio ya que se obtuvo un 25% de pacientes que presentaron algún proceso infeccioso por bacterias. Por lo tanto, la tasa de mortalidad de nuestro estudio fue de 13.88%, cifras similares al estudio de Jorge Torres-Flores et al²⁷ donde se registró una tasa de mortalidad de 26.8% en pacientes con LLA y que tuvieron algún proceso infeccioso. No obstante, Roberto di Blasi et al²⁶, en su estudio

evidenció una tasa de mortalidad de 11.3%. Lo que podría decir que los procesos infecciosos son un factor riesgo de muerte en pacientes con LLA.

Otro punto importante es el esquema antibiótico para estos patógenos que suelen estar presentes en este tipo de pacientes, J. Mebis et al²⁸ en un estudio demostró la eficacia de cefepime y amikacina en pacientes con neutropenia febril en el 32.8% de sus pacientes. De igual manera, Jorge Torres-Flores en su estudio utilizó la misma familia de antibióticos en sus pacientes que presentaron neutropenia febril, datos que coinciden con nuestros resultados ya que en nuestro estudio el 33.3% de nuestro manejo antibiótico fue con carbapenémicos. Sin embargo, otros estudios han evidenciado el manejo con cefalosporinas, teniendo buenos resultados en sus pacientes²⁵, mismos datos que igual coinciden con nuestro estudio, ya que en el 8.3% de nuestros pacientes con complicaciones de origen bacteriano se utilizaron cefalosporinas. Otro estudio en donde hubo neutropenia febril, el uso de antibiótico se vio relacionado de acuerdo con el foco clínico sospechoso de infección, en el cual se dio manejo con cefalosporina para tu tratamiento. No obstante, mismo autor menciona que más del 50% de los microorganismos aislados eran resistentes a cefalosporinas y a aminoglucósidos y que iba en aumento la resistencia a los carbapenémicos, lo que provocaría como un factor de riesgo independiente para la mortalidad en esta clase de pacientes²⁴. Sin embargo, sigue siendo un área de debate, y su utilidad puede depender de la epidemiología local y los patrones de resistencia.²⁸

La literatura menciona que el microorganismo más frecuente en pacientes con neutropenia febril son las bacterias gram negativos²⁶⁻²⁷ siendo *Escherichia coli* con mayor frecuencia en un 14% de los pacientes²⁴. Evidencia que coincide con nuestro estudio ya que se encontraron bacterias gram negativas en el 25% de los pacientes. Esto reafirma lo dicho anteriormente.

Los principales tipos de infección que se presentan en los pacientes con neutropenia febril son infecciones respiratorias²⁶, Se menciona en un estudio²⁷

que en el 66.7% de los pacientes, el sitio más afectado fue a nivel pulmonar, seguido de tejidos blandos y posterior digestivo, esto es similar a lo obtenido en nuestro estudio, ya que el 13.9% de nuestros pacientes sufrieron complicaciones a nivel pulmonar, 8.3% tejidos blandos y 5.6% digestivo. Esto es de suma importancia para nuestros pacientes porque nos da un panorama más amplio para saber qué tipo de manejo se podría iniciar en posibles cuadros de infección.

6. CONCLUSIÓN.

Nuestros resultados muestran que el porcentaje de fallecidos por neutropenia febril durante el tratamiento de inducción en paciente con Leucemia Linfoblástica Aguda fue de 5 pacientes (13.9%), obteniendo una tasa de mortalidad del **13.88%** en dicha población. La detección temprana, la administración dirigida de antibiótico tras una complicación infecciosa y el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos podría ayudar a resguardar la vida de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) Reynoso-Noverón, N, Torres-Domínguez, A. Epidemiología del cáncer en México: carga global y proyecciones 2000-2020. *Rev Latinoam Med Conduct.* 2017 Ago;8(1):9-15.
- 2) Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology.* *BMC Cancer.* 2011 Aug 17;11:1-11. DOI: 10.1186/1471-2407-11-355.
- 3) Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov;91(11):1645-66. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.010.
- 4) O'Connor D, Bate J, Wade R. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood.* 2014 Aug 14;124(7):1056-61. DOI: 10.1182/blood-2014-03-560847.
- 5) Yeoh A, Collins A, Fox K. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017 Feb;34(1):38-42. DOI: 10.1080/08880018.2016.1276235.
- 6) Chang, J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice. evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2000 Apr;36 Suppl 1:S11-4. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00259-2.
- 7) Lieschke GJ, Grail D, Hodgson G. Mice lacking granulocyte colony-stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization. *Blood.* 1994 Sep 15;84(6):1737-46.

- 8) Geijsen, N., Koenderman, L. & Coffe, P. J. Geijsen N, Koenderman L, Coffe PJ. Specificity in cytokine signal transduction: lessons learned from the IL-3/IL-5/GM-CSF receptor family. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001 Mar;12(1):19-25. DOI: 10.1016/s1359-6101(00)00019-8.
- 9) Souza LM, Boone TC, Gabilove J,. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science.* 1986 Apr 4;232(4746):61-5. DOI: 10.1126/science.2420009.
- 10)Mehta HM, Malandra M, Corey SJ. G-CSF and GM-CSF in Neutropenia. *J Immunol.* 2015 Aug 15;195(4):1341-9. DOI: 10.4049/jimmunol.1500861.
- 11)Crawford J, Ozer H, Stoller R. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1991 Jul 18;325(3):164-70. DOI: 10.1056/NEJM199107183250305.
- 12)Dale DC, Crawford J, Klippel Z. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer.* 2018 Jan;26(1):7-20. DOI: 10.1007/s00520-017-3854-x.
- 13)Bennett CL, Stinson TJ, Laver JH. Cost analyses of adjunct colony stimulating factors for acute leukemia: can they improve clinical decision making. *Leuk Lymphoma.* 2000 Mar;37(1-2):65-70. DOI: 10.3109/10428190009057629.
- 14)Cost analysis of filgrastim for the prevention of neutropenia in pediatric T-cell leukemia and advanced lymphoblastic lymphoma: a case for prospective economic analysis in cooperative group trials. *Med Pediatr Oncol.* 2000 Feb;34(2):92-6. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(200002)34:2<92::aid-mpo3>3.0.co;2-q.

- 15) Pui CH, Boyett JM, Hughes WT. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1997 Jun 19;336(25):1781-87. DOI: 10.1056/NEJM199706193362503.
- 16) Little MA, Morland B, Chisholm J. A randomized study of prophylactic G-CSF following MRC UKALL XI intensification regimen in childhood ALL and T-NHL. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Feb;38(2):98-103. DOI: 10.1002/mpo.1279.
- 17) Casadiego Rincón EJ, Díaz Rojas JA, Bermúdez CD. Costo- Efectividad Del Uso Profiláctico Del Factor Estimulante De Colonias De Granulocitos En Adultos Con Leucemia Linfoblástica Aguda en Colombia. *Value Health Reg Issues.* 2016 Dec;11:9-16. DOI: 10.1016/j.vhri.2015.11.002.
- 18) Rodríguez ZN, Tordecilla CJ, Campbell BM. Utilidad del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) en episodios de neutropenia febril de alto riesgo en niños con cáncer. *Rev. Chil. Infectol.* 2005 Sep; 22(3): 223–27. DOI: ORG/10.4067/S0716-10182005000300001
- 19) Morgan Villela G, Nambo Lucio MJ, Reynoso Noverón N. Análisis económico del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para prevenir eventos de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa. *GAMO.* 2009 Enero ;8(1): 26–32.
- 20) López Hernández MA, Jacobo Medrano E, Alvarado Ibarra ML. Uso temprano (día +1) o tardío (día +7) del factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con leucemia aguda después de la quimioterapia intensiva. *Med Int Mex.* 2002 Sep;18 (5): 226–31.

- 21) López-Hernández M, Jiménez Alvarado R, Borbolla Escoboza R. Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de neutropenia febril. *Gac Méd Méx.* 2000 Septiembre ; 136 (2):99–105
- 22) Zhang X, Song X, Lopez-Gonzalez L. Economic burden associated with adverse events of special interest in patients with relapsed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia in the United States. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018 Oct;18(5):573-580. DOI: 10.1080/14737167.2018.1490645.
- 23) Klastersky J, de Naurois J, Rolston K. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118. DOI: 10.1093/annonc/mdw325.
- 24) Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig et al. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter.* 2019 Sep;32:55-58. PMID: 31475812; PMCID: PMC6755372.
- 25) Logan C, Koura D, Taplitz R. Updates in infection risk and management in acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020 Dec 4;2020(1):135-139. doi: 10.1182/hematology.2020000098
- 26) Di Blasi, R., Cattaneo, C., Lewis, RE et al. Eventos febriles en la leucemia linfoblástica aguda: un estudio prospectivo observacional multicéntrico SEIFEM (SEIFEM-2012/B ALL). *Ann Hematol* 97, 791–798 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3252-6>
- 27) Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R, Garcia-Mendez et al. Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. *J Hematol.* 2020 Dec;9(4):123-131. doi: 10.14740/jh751.
- 28) Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, et al. Rotación de antibióticos para pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas:

importancia clínica de la heterogeneidad de los antibióticos. Más
uno.2013; 8 (1):e54190. doi: 10.1371/journal.pone.0054190.

11. ANEXOS.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

ID de paciente
Sexo
a) Mujer
b) Hombre
Edad
a) 18 a 35 años
b) 36 a 64 años
c) 65 años o más
Fecha de ingreso a hospital
Fecha de inicio de quimioterapia
Esquema de Quimioterapia
a) Hyper-CVAD
b) BFM-95
c) St Jude XV
d) Danna-Farber
e) Otro/Cuál
Fiebre
a) Si
b) No
Día de QT en que inicia con fiebre
a) Día 7 a 14
b) Día 15 a 21
c) Día 22 en adelante
Neutropenia
a) Si
b) No
Día de QT en que inicia neutropenia

a) Día 7 a 14
b) Día 15 a 21
c) Día 22 en adelante
Grado de Neutropenia
a) Leve. Neutrófilos 1500 a 1000
b) Moderada. Neutrófilos 999 a 500
c) Grave. 499 a 101
d) Profunda. Neutrofilos Menor o igual a 100
Duración de neutropenia (días)
a) 0 a 3 días.
b) 4 a 6 días.
c) 7 a 10 días.
d) Más de 10 días.
Duración de neutropenia menor a 500 (días)
a) 0 a 3 días.
b) 4 a 6 días.
c) 7 a 10 días.
d) Más de 10 días.
Proceso infeccioso:
a) Si
b) No
Tipo de infección
a) Acceso Vascular Central
b) Respiratoria
c) Digestivo
d) Urinario
e) Tejidos blandos
f) Otra
Requirió Antibiótico
a) Si

b) No
Tipo de Antimicrobiano
a) Antibiótico
b) Antiviral
c) Antifúngico
d) Antiparasitario
Tipo de Antibiotico
a) Carbapenemico
b) Glicopéptido
c) Cefalosporina
d) Penicilina
e) Quinolona
f) Otro/Cuál
Aislamiento de microorganismo
a) Si
b) No
Tipo de microorganismo
a) Bacterias Gram Positivas
b) Bacterias Gram Negativas
c) Virus
d) Hongo
e) Parásito
Fecha de egreso del hospital
Motivo del egreso
a) Recuperación
b) Muerte