Neutropenia previa al tratamiento quimioterápico en leucemia linfática aguda

Hugo García U.^{1, 2}; Lautaro Vargas P.^{1, 2}; Carmen Layte V.¹

Neutropenia and fever at initial presentation of acute lymphocytic leukemia

Among 42 patients with acute lymphocytic leukemia (ALL) under control at a metropolitan teaching hospital from Santiago, Chile, 34 (81%) had initial granulocyte counts under 1 500 per mm³ and 26 (62%) under 500 neutrophils per mm³ (severe neutropenia). Thirteen patients of the whole (30,9%) had fever on presentation, and 12 of these had severe or extreme (granulocyte count under 100 per mm³) neutropenia. Nine in 12 patients with fever and severe or extreme neutropenia had clinical or X ray evidence of an infectious focus (75%), which in six cases was at the respiratory tract and in three (25%) gave positive blood culture results (*Staphylococcus aureus* in two patients with pneumonia and *Klebsiella sp.* in a case with upper lip abscess). With some minor exceptions all these children were initially treated by an association of penicillin, cloxacillin and gentamycin accordingly to local experience for empirical treatment —this was modified only when justified by clinical course or bacteriological results— with only one death (8,3%) among them. Six of 14 non febrile neutropenic patients had specific clinical infections, which in three gave positive culture results (two patients with urinary *Escherichia coli* infections and *Pseudomonas aeruginosa* from a girl with an abscess of the external genitalia), they were treated only for the specific clinical situation in accordance with bacterial sensitivity and no one died. Antileukemic induction therapy was initiated in most cases before 10 days from initial symptoms.

(Key words: Leukemia, acute lymphocytic, neutropenia, infections, treatment.)

Cuando hay neutropenia y el número de granulocitos es inferior a 500 por mm³, ella es el factor más importante entre los que favorecen las infecciones bacterianas y por hongos de los enfermos con cáncer¹. En la mayoría de las enfermedades oncológicas aparece como complicación de la quimioterapia. En los pacientes con leucemia aguda puede existir desde el inicio de la enfermedad, formando parte del síndrome de insuficiencia medular característico de la enfermedad y, tanto la forma linfática como la mieloide, pueden manifestarse inicialmente, en una proporción importante de enfermos, con neutropenia asociada o no a fiebre, con o sin infección detectable. Si hay neutropenia y el número de neutrófilos es inferior a 500 x mm³ y se acompaña de fiebre debe indicarse precoz-

mente antibióticos de amplio espectro, sin esperar resultados bacteriológicos, asumiendo que el enfermo está infectado, aunque en algunos casos la fiebre puede explicarse por el propio proceso neoplásico. Este tratamiento empírico ha contribuido a disminuir significativamente la letalidad en enfermos de cáncer². En la mayoría de los casos es el pediatra general quien descubre la leucemia aguda y debe estar preparado para enfrentar con éxito las infecciones iniciales de los enfermos con leucemia antes de derivarlos, pues de la rapidez en identificarlas y tratarlas adecuadamente dependerá el pronóstico vital de estos niños.

A continuación se analiza la neutropenia inicial en pacientes con leucemia linfática aguda (LLA) con los propósitos de: describir su frecuencia, su relación con signos clínicos y evidencia bacteriológica de infecciones, su repercusión sobre el inicio de la terapia de inducción, la evolución de estos niños y la utilidad del tratamiento precoz y empírico con antibióticos de amplio espectro.

1. Servicio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios, Unidad Hematología.

2. Departamento Pediatría y Cirugía Infantil, División Ciencias Médicas Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Material y Método

Entre los años 1984 y 1989 se han estudiado 42 casos evaluables de LLA en la Unidad de Hematología y Oncología Infantil del Hospital San Juan de Dios, los que, para efectos de este estudio, fueron analizados de acuerdo al número absoluto de neutrófilos en el hemograma del diagnóstico. La neutropenia se consideró severa si el recuento absoluto de neutrófilos era inferior a 500, extrema si era inferior a $100 \cdot \text{mm}^3$, moderada si había entre 500 y $1\,000 \text{ neutrófilos} \cdot \text{mm}^3$ y leve con $1\,001$ a $1\,500 \text{ neutrófilos} \cdot \text{mm}^3$. Se definió fiebre por temperatura axilar de 39°C en una medición o de $38,5^\circ\text{C}$ en dos oportunidades separadas por cuatro horas sin haber mediado transfusión de algún hemoderivado. En los pacientes con neutropenia severa y extrema se hizo un examen físico particularmente prolijo, especialmente en sitios puerta de entrada de infecciones como piel, mucosas y zonas periorificiales; se tomaron muestras para tres hemocultivos, cultivo de secreción faríngea, orina y deposiciones, incluyendo siembras para gérmenes anaerobios, cuando se consideró necesario, de algunas zonas sospechosas. Por la estrecha asociación de neutropenia febril e infección respiratoria se solicitó radiografía de tórax en todos los casos, que fueron aislados en piezas individuales durante su permanencia en el hospital.

Resultados

Entre 42 pacientes con LLA, 26 (61,9%) tenían neutropenia extrema ($n: 9$; 21,4%, 6 de éstos con fiebre) o severa ($n: 17$; 40,5%, 6 de ellos también con fiebre) en el hemograma inicial: cuatro (9,5%, ninguno con fiebre) tenían neutropenia moderada, otros cuatro neutropenia leve (uno tenía fiebre), mientras el recuento de neutrófilos era normal en ocho casos (19%, uno con fiebre). En suma, 13 de 42 pacientes con LLA (30,9%) tenían neutropenia febril, 12 de los cuales correspondían a 26 casos (46,1%) con neutropenia severa o extrema y sólo uno a los ocho pacientes con neutropenia leve a moderada. Los niños con recuento normal de neutrófilos eran en su mayoría enfermos que presentaban inicialmente hiperleucocitosis sobre $100\,000 \text{ por mm}^3$.

Nueve de los 12 casos con fiebre y neutropenia severa (75%) tenían evidencia de un foco infeccioso al examen clínico, radiológico o ambos: en cinco el resultado bacteriológico fue negativo, en 3 los hemocultivos fueron positivos (25%) y el coprocultivo fue positivo en un caso de enterocolitis aguda. La fiebre como único signo se presentó en 3 casos (25%). El foco infeccioso predominante fue respiratorio (en cuatro casos neumopatía aguda; en dos,

infecciones respiratorias de la vía aérea superior). Los hemocultivos fueron positivos para *Staphylococcus aureus* en dos niños con bronconeumonía y *Klebsiella* en uno con flegmón del labio superior. En 9 de los 12 niños se decidió indicar una asociación antibiótica de amplio espectro, incluyendo la precaución de administrar antibióticos a todos los pacientes febriles con neutropenia extrema, sin considerar la presencia o ausencia de un foco infeccioso. En ocho se indicó la asociación de penicilina-cloxacilina-gentamicina como combinación de primera línea, a las dosis habituales, que siete recibieron por de 10 a 14 días, el otro sufría sepsis a *Klebsiella* y al cabo de tres días el esquema se cambió por la asociación de cefalosporina de tercera generación y amikacina, también por 14 días. En el paciente con diagnóstico clínico de sepsis, dada la gravedad de su cuadro (fiebre choque y compromiso general severo) se usó desde el comienzo la asociación de cefradina-cloxacilina y amikacina hasta completar 14 días. En tres niños no se usaron antibióticos, pues la fiebre duró sólo 24 horas y se había decidido observarlos, dos no tenían foco detectable y la bacteriología dio resultados negativos, el tercero tenía evidencia clínica de faringobronquitis aguda viral (tabla 1). La evolución fue favorable en la mayoría de los pacientes, la fiebre descendió en 3 a 5 días, salvo en el niño con sepsis clínica en que duró más de 7 días. El paciente con neumonía lobar y ausencia de neutrófilos en el recuento, falleció al cuarto día de evolución. En este caso no se realizó estudio anatomopatológico. De este modo, la letalidad para todo el grupo neutropénico febril severo fue de 8,3%, pero si se consideran sólo los casos de neutropenia extrema la letalidad sube a 16,6% (un fallecido en seis casos).

Considerando que la única manera de revertir la neutropenia era comenzar precozmente la quimioterapia, en 11 de los 12 pacientes con neutropenia febril severa se inició dicho tratamiento entre los 5 y 9 días de evolución intrahospitalaria, cuando el síndrome febril había cedido y aún recibían antibióticos. En el niño con sepsis clínica, cuya evolución febril fue arrastrada, la quimioterapia se inició a los 16 días de evolución.

En la tabla 2 se resumen las características clínicas, bacteriológicas y el tratamiento efectuado en los 14 pacientes con neutropenia severa afebril, sólo tres de los cuales mostraban neutro-

Tabla 1
Relación entre neutropenia febril severa foco infeccioso,
bacteriología y tratamiento antibiótico

Neutrófilos (n) (mm ³)	Foco infeccioso	Estudio bacteriológico	Asociación antibióticos
0	Bronconeumonía- enterocolitis	Coprocultivo: <i>C. Albicans</i> , <i>E. coli</i> enteropatógena	P+C+G+K x 14 días
0	Flegmón labio superior	Hemocultivo: <i>Klebsiella</i> Cultivo labial: <i>E. aureus</i>	P+C+G x 3 días CF+A+N x 14 días
0	Neumonía lobular	Negativo	P+C+G x 4 días
0	Amigdalitis pultácea	Negativo	P+C+G x 14 días
0	Sin foco infeccioso	Negativo	P+C+G x 14 días
26	Abdomen agudo operado	Negativo	P+C+G x 14 días
120	Sin foco infeccioso	Negativo	Sin antibióticos
124	Sepsis clínica	Negativo	CF+A+C x 14 días
130	Sin foco infeccioso	Negativo	Sin antibióticos
360	Faringobronquitis	Negativo	Sin antibióticos
424	Bronconeumonía	Hemocultivo: <i>E. aureus</i>	P+C+G x 14 días
429	Bronconeumonía	Hemocultivo: <i>E. aureus</i>	CF+A+C x 14 días
P: penicilina C: cloxacilina		G: gentamicina CF: cefradina	A: amikacina N: nistalina K: ketonazol

penia extrema. En ocho de estos casos no se demostró al examen físico un foco infeccioso, su estudio bacteriológico fue negativo y todos quedaron en observación, sin antibióticos. En los otros seis se identificó un problema clínico específico, en tres los exámenes bacteriológicos fueron positivos (dos infecciones urinarias con urocultivo positivo y un flegmón del labio mayor con cultivo de secreción positivo a *Pseudomonas aeruginosa*). Todos ellos fueron tratados con los antibióticos adecuados, con buena respuesta clínica, sin letalidad ni fiebre en el curso de la evolución previa a la quimioterapia, cuya fase de inducción se inició en la totalidad de los casos antes de los 7 días de hospitalización.

Comentario

La neutropenia forma parte del cuadro inicial de insuficiencia medular en la LLA, sien-

do frecuente también en la fase inicial, como en la serie que analizamos, donde era severa en más de la mitad de los pacientes. En pacientes leucémicos que han recibido tratamiento se ha demostrado relación entre el número de neutrófilos y la susceptibilidad a las infecciones, cuyo riesgo se eleva considerablemente cuando el número de neutrófilos desciende de 500 por milímetro cúbico¹⁻³. Alrededor del 30% de los pacientes con neutropenia severa presentan infecciones versus 5% si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es mayor de 500². La incidencia de bacteremias e infecciones severas es mayor aún si el RAN es inferior a 100 neutrófilos^{1, 4, 5}. La quimioterapia más agresiva, especialmente en las fases de inducción y consolidación, produce neutropenias intensas y prolongadas, a las que se agregan otros factores que favorecen y agravan las infecciones, como la colonización por gérmenes intrahospitalarios con resistencia a los antibióticos^{6, 7}, la común presencia de mucositis

Tabla 2

Relación entre neutropenia afebril severa foco infeccioso, bacteriología y tratamiento antibiótico

Neutrófilos (n) (mm ³)	Foco infeccioso	Estudio bacteriológico	Asociación antibióticos
0	Sin foco infeccioso	Negativo	No
40	Infección urinaria	Urocultivo: <i>E. coli</i>	G x 10 días
31	Sin foco infeccioso	Negativo	No
165	Sin foco infeccioso	Negativo	No
180	Bronconeumonía	Negativo	P x 10 días
240	Sin foco infeccioso	Negativo	No
264	Sin foco infeccioso	Negativo	No
280	Flegmón labio mayor	Cultivo secreción: <i>P. aeruginosa</i>	CFZ x 14 días
320	Sin foco infeccioso	Hemocultivo serratia	No
336	Diarrea aguda	Negativo	G x 6 días
356	Infección urinaria	Urocultivo: <i>E. coli</i>	G x 10 días
420	Sin foco infeccioso	Negativo	No
440	Bronconeumonía	Negativo	P x 10 días
454	Sin foco infeccioso	Negativo	No
P: penicilina G: gentamicina CFZ: ceftazidina			

causada por algunos quimioterápicos y los procedimientos invasivos de tratamiento de estos enfermos, que muchas veces implican romper la barrera de la piel o usar catéteres, entre otros factores que se suman para favorecer las infecciones^{5, 8, 9}.

La fiebre y la infección son muy frecuentes en la presentación inicial de la LLA, variando su incidencia entre 15 y 61%¹⁰⁻¹², entre los que se ubican nuestros resultados, confirmando esta aseveración y la importancia de considerar la fiebre y la neutropenia, en la LLA, un síntoma alarmante que requiere buscar la localización de la infección, hacer su identificación microbiológica e iniciar el tratamiento. Nuestra casuística demuestra que la neutropenia es el factor más importante en la complicación infecciosa y en la gravedad de ella, ya que el único pacien-

te fallecido correspondió a un enfermo con neutropenia extrema y neumonía lobar. En grandes casuísticas de pacientes oncológicos con neutropenia la fiebre es el único signo reconocible de infección en 30 ó 40 de los casos, sólo en 30 a 40% se logra detectar un foco de infección por medios clínicos y sólo en 20 a 30% de los afectados es posible obtener hemocultivos positivos^{5, 15}.

La microbiología de las infecciones en los enfermos con cáncer corresponde en 85% de ellas a bacterias, cuya identidad ha cambiado a través del tiempo. Entre 1950 y 1960 predominaban los gérmenes Gram positivo, especialmente el *Staphylococcus aureus*. Entre 1960 y 1980 la mayoría eran Gram negativo, actualmente han reaparecido los Gram positivo como *Staphylococcus epidermis* y otras bacterias oportunistas.

Nuestros hallazgos en esta materia coinciden con los de otros autores nacionales¹⁶.

Los episodios neutropénicos febriles de la LLA previos al tratamiento quimioterápico no parecen diferir de los causados por quimioterapia, por lo que se debe tomar la misma conducta que en éstos, indicando un tratamiento antibiótico empírico que debe ser precoz, de amplio espectro y sin esperar el resultado bacteriológico. Antes de aplicar dicho criterio empírico de manejo, la letalidad por infecciones alcanzaba proporciones cercanas al 80%, especialmente en la sepsis a Gram negativo, en que los enfermos fallecían de manera fulminante en las primeras horas de evolución del cuadro febril^{5, 17-19}. Con el tratamiento antibiótico empírico precoz la mortalidad ha descendido espectacularmente^{20, 21}.

El esquema antibiótico debe cumplir con los requisitos indispensables de incluir drogas bactericidas, que cubran el mayor espectro, de acuerdo a la microbiología local y baja toxicidad. Se han recomendado múltiples combinaciones de un aminoglicósido con una cefalosporina, o un aminoglicósido y dos betalactámicos y, por último, monoterapia con ceftazidina²², sugiriendo esta última que no se ha impuesto, ya que en la experiencia del propio autor de ella, fue necesario agregar otros antibióticos en 42% de los casos. Si la neutropenia se prolonga, la necesidad de modificar la monoterapia alcanza al 67%. Por otra parte, la emergencia de *Staphylococcus epidermidis* ha hecho que algunos expertos, especialmente de EUA, agreguen vancomicina a los esquemas clásicos. En nuestra unidad, hasta 1989, hemos usado una combinación de penicilina, gentamicina y cloxacilina, si el enfermo no había estado hospitalizado recientemente. Si la temperatura no descendía en 72 horas, se cambiaba penicilina por una cefalosporina de tercera generación y gentamicina por amikacina. Cuando hay neutropenia extrema, se indica ceftazidina más amikacina por la alta probabilidad de infecciones debidas a *Pseudomonas aeruginosa*. Sólo en tres casos se difirió el uso de antibióticos, debido a que la fiebre duró sólo algunas horas. En general, la respuesta clínica fue satisfactoria ocurriendo tan sólo la muerte ya mencionada, en un paciente con neutropenia extrema febril, caso en que es recomendable usar el tratamiento antibiótico más agresivo. Afortunadamente no ocurrieron infecciones sistémicas con hongos, más frecuentes cuando la neutro-

penia se prolonga en el tiempo. En los casos en que se detectaron reservorios de *Candida albicans* fueron tratados con nistatina o ketoconazol.

Resumen

Se analiza la neutropenia inicial en 42 casos de LLA evaluados en la Unidad de Oncohematología del Hospital San Juan de Dios entre los años 1984 y 1989. En el 81% de ellos el recuento absoluto de neutrófilos era inferior a 1 500 y en 61,9% inferior a 500 (26/42). En 13 (30,9%) de los pacientes con LLA había fiebre como manifestación inicial, que con una sola excepción coincidió con neutropenia severa o extrema. En 9 (75%) de los 12 niños con fiebre y leucopenia severa o extrema se identificó un foco infeccioso, que en seis era respiratorio y en tres se asoció a hemocultivos positivos (25%) a *Staphylococcus dorado* (dos casos de bronconeumonía) y *Klebsiella* (un paciente con flegmón de labio superior). La fiebre como único signo se presentó en tres casos (25%). Este grupo fue tratado con una combinación de antibióticos determinada por una norma local y se modificó según los resultados microbiológicos cuando fue oportuno, con una letalidad de 83% (1/12). Los pacientes con neutropenia afebril fueron 14, en seis se detectó un problema clínico específico, en tres de ellos los cultivos fueron positivos (dos infecciones urinarias a *Escherichia coli* y un flegmón de un labio mayor a *Pseudomonas aeruginosa*). En este grupo sólo se usaron los antibióticos habitualmente recomendados para cada situación y según antibiograma, con buena respuesta en todos. La inducción de la remisión se inició en la mayoría antes de los 10 días de evolución.

(**Palabras claves:** Leucemia linfóide aguda, leucopenia severa inicial, infecciones, tratamiento.)

Referencias

1. Bodey GP, Buckley M, Sathey S et al.: Quantitative relationship between circulating leucocytes and infections in patients acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
2. Fizzo PA, Commers J, Cotton L et al.: Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Am J Med* 1984; 76: 436-449.
3. Bishop JF, Schimpff SC, Dignam CH et al.: Infections during intensive chemotherapy for acute leukemia. *Ann Intern Med* 1981; 95: 549-555.

4. Aisner J, Murillo J, Schimpff T et al.: Invasive Aspergillosis in acute leukemia. *Ann Intern Med* 1979; 90: 4-9.
5. Albano E, Pizzo PA: Infections Complications in childhood with acute leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 873-901.
6. Schimpff SC, Young VM, Greene WH et al.: Origin of infections in acute non-lymphocytic leukemia, significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77: 707-714.
7. Johanson WG, Woods DE, Chandhese T: Association of respiratory tract. Colonization with adherence of Gram negative bacilli to epithelial cells. *J Infect Dis* 1979; 139: 667-673.
8. Hathorn JW, Pizzo PA: Infection complication in the pediatric cancer patient. En: Pizzo PA, Poplack D ed. *Pediatric Oncology*, Philadelphia. JB Lipincott 1989: 837-869.
9. Hiemenz I, Skelton J, Pizzo PA: Perspective on the management of catheter related infections in cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 6-11.
10. Wintrobe M ed: *Clinical Hematology* Philadelphia: Lea and Febiger, 1981: 1507-1535.
11. Vargas L, Pino S, Barria M, Young T, García H: Aspectos clínicos y hematológicos iniciales de la leucemia en el niño. *Rev Chil Pediatr* 1984; 55: 149-154.
12. Miller DR: Acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1980; 27: 269-291.
13. Pizzo PA, Robichand KJ, Wesley R et al.: Fever in the pediatric and young adult patient with cancer, a prospective study of 1 001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-165.
14. Pizzo PA: Infections complications in the child with cancer Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile patient. *J Pediatr* 1981; 98: 341-353.
15. Wade JC: Principles of empiric usage in febrile patients with granulocytopenia. I. *Antimicrob Chemotherapy* 1982; 9 (Sup A) 215-222.
16. Salgado C, Becker A, Campbell M et al.: Acute Lymphoblastic leukemia. Febrile episodes in 60 patients in Chilean national protocol 1987. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 238 (Abstract).
17. Bodey GP, Yadeja L, Elting L: Pseudomonas bacteremia: retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985; 115: 1621-1629.
18. Stickles EA, Greene WH, Wiernik PH: Clinical presentation of infections in granulocytopenia patients. *Intern Med* 1975; 135: 715-719.
19. Bryant RE, Hood AF, Hood CE et al.: Factors affecting mortality of Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715-719.
20. Pizzo PA: Infection complications in the child with cancer. Management of specific infections organism. *J Pediatr* 1981; 98: 513-523.
21. Louria DB: Infections complications of neoplastic disease. *Am J Med* 1984; 76: 414-420.
22. Pizzo PA, Hathorn H, Hiemenz J et al.: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Eng J Med* 1986; 315: 552-558.