

ARTÍCULO ORIGINAL

Neutropenia febril y pancitopenia aguda en pacientes con leucemia linfocítica aguda posterior a consolidación con metotrexato en el Centro Javeriano de Oncología durante el periodo 2012-2014

MARÍA ADELAIDA CÓRDOBA NÚÑEZ¹, PAULA CAROLINA GUZMÁN CRUZ², SILVIA ACERO AZUERO³

Resumen

Introducción: La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia infantil más frecuente. Su tratamiento incluye 3 fases, una de las cuales es la consolidación, donde el pilar fundamental es el uso de metotrexato a dosis diferenciales, dependiendo de la clasificación de riesgo de la enfermedad. **Objetivo:** Estimar la presencia de neutropenia febril, anemia y trombocitopenia en pacientes con LLA que recibieron durante la consolidación metotrexato a dosis de 5 g/m² respecto a los pacientes que recibieron dosis de 2 g/m². **Métodos:** Se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes de 1 a 15 años de edad con LLA atendidos en el Centro Javeriano de Oncología, desde el 1 de enero del 2012 hasta el 10 de marzo del 2014. **Resultados:** Se recolectó información de 66 ciclos de quimioterapia, de los cuales 31 correspondían a aplicaciones de 2 g/m² y 35 a aplicaciones de 5 g/m². La frecuencia de neutropenia febril en el grupo de 2 g/m² fue del 25% y del 34% en el grupo de 5 g/m², lo que se asemeja a lo reportado en la literatura. **Conclusión:** El uso de metotrexato a altas dosis para el manejo de LLA en nuestro medio no aumentó la toxicidad hematológica con respecto al grupo de dosis baja. Y hay evidencia suficiente de mejoría en las tasas de curación de la enfermedad.

Palabras clave: leucemia, pediatría, metotrexato, neutropenia, anemia.

-
- 1 Médica pediatra, Hospital Universitario San Ignacio. Profesora, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 - 2 Médica pediatra oncóloga, Hospital Universitario San Ignacio. Profesora, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
 - 3 Médica residente de pediatría, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 28/04/2014

Revisado: 29/07/2014

Aceptado: 01/08/2014

Title: Acute Infectious and Haematological Toxicity in patients with ALL after Consolidation Phase with Methotrexate in the Oncology Center of Javeriana University (2012-2014)

Abstract

Introduction: Acute lymphocytic leukemia (ALL) is the most common childhood malignancy. Treatment includes 3 phases. During the consolidation phase the use of methotrexate in different doses, depending on the risk classification, is the treatments main pillar. **Objective:** To Estimate the presence of febrile neutropenia, anemia and thrombocytopenia in patients with ALL receiving methotrexate during the consolidation phase at a dose of 5 g/m² compared to patients who received doses of 2 g/m². **Methods:** Review clinical records of all patients between 1 and 15 years old treated for ALL at the Oncology Center of Javeriana University between January 1/2012 and March 10/2014. **Results:** Information of 66 cycles of chemotherapy were collected, of which 31 corresponded to 2 g/m² and 35 to 5 g/m² applications. The frequency of febrile neutropenia in the group 2 g/m² was 25 % and 34 % in the group 5g/m², which resembles literature reports. **Conclusion:** The use of high-dose of methotrexate for the management of ALL in our area did not represent an increase in haematological toxicity compared to low dose group. And there is enough evidence of improved cure rates of the disease.

Key words: Leukemia, pediatrics, methotrexate, neutropenia, anemia.

Introducción

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es un trastorno linfoproliferativo clonal que afecta la médula ósea. Es la neoplasia infantil más frecuente: constituye el 23 % del total de las neoplasias en niños menores de 15 años de edad [1]. Se caracteriza

por la proliferación de una célula maligna que reemplaza las células normales en órganos y tejidos y que genera de esta manera diferentes grados de falla medular e infiltración extramedular [1,2].

Las tasas de supervivencia son mayores al 85 % en los países desarrollados y solo del 40-50 % para los países en vías de desarrollo como Colombia. De acuerdo con un informe de atención de niños con diagnóstico de LLA en Latinoamérica, Colombia tiene la menor tasa de supervivencia del continente [1,3,4].

En las últimas décadas se han realizado modificaciones en los protocolos utilizados para el tratamiento de LLA y se han conservado las fases básicas que incluyen inducción, consolidación y mantenimiento. Durante la fase de consolidación se busca optimizar el manejo de sitios santuarios como el sistema nervioso central y los testículos. Para esto se utilizan esquemas que incluyen mercaptopurina, quimioterapia intratecal con citarabina, dexametasona y metotrexato, además de 4 dosis de metotrexato en infusión (dependiendo del riesgo de los pacientes se utiliza infusión de metotrexato a dosis de 2 g/m² en pacientes con LLA de riesgo bajo y 5 g/m² para pacientes de riesgo intermedio o alto).

Todos los pacientes reciben 4 infusiones de metotrexato (1/10 de la dosis en 30 min y 9/10 de la dosis en el resto de las 24 h) con hidratación de mínimo 3000 ml/m²/día y alcalinización urinaria.

Por otro lado, una de las complicaciones más frecuentemente observadas en pacientes que reciben tratamiento para LLA es neutropenia febril, que se define como la presencia única de temperatura igual o mayor de 38,5 °C o mayor de 38 °C en 2 o más ocasiones durante un periodo de 12 h con conteo absoluto de neutrófilos, que incluye neutrófilos y células en banda, menor de 500 células/mm³ o un conteo menor de 1000 células/mm³ cuando la tendencia de depleción celular pronostica una disminución a menos de 500/mm³ [5].

Además de las complicaciones infecciosas, con frecuencia se observan complicaciones hematológicas como anemia y trombocitopenia, que aumentan la carga de enfermedad de estos pacientes.

El objetivo del presente estudio fue estimar la presencia de neutropenia febril, anemia y trombocitopenia en pacientes que recibieron durante la consolidación metotrexato a dosis de 5 g/m², respecto a los pacientes que recibieron dosis de 2 g/m² y que fueron atendidos en el Centro Javeriano de Oncología, desde el 1 de enero del 2012 hasta el 10 de marzo del 2014.

Materiales y métodos

Se creó en Excel® una base de datos con las variables que se consideraron de interés. La información se buscó de

forma manual en las historias clínicas de todos los pacientes de 1 a 15 años de edad con diagnóstico de LLA que ingresaron al Centro Javeriano de Oncología del Hospital Universitario San Ignacio desde el 1 de enero del 2012 hasta el 10 de marzo del 2014.

Se incluyeron pacientes que recibieron manejo con quimioterapia de consolidación con dosis de metotrexato de 2 g/m², en caso de ser catalogados como riesgo bajo, y metotrexato 5 g/m², en caso de ser catalogados como riesgo intermedio y alto (pacientes con leucemias de linaje T, afectación del sistema nervioso central, traslocación 4:11 o 9:22, más de 1000 blastos en periferia al día 8 de esteroides o mala respuesta al final de la inducción definida como persistencia de blastos en médula ósea mayor a 5% al terminar la inducción) [4].

Se evaluaron variables categóricas, nominales y cuantitativas, como edad, sexo, clasificación inmunológica de la leucemia, presencia de alteraciones genéticas, recaída y muerte. Previamente se realizaron definiciones operativas de cada síntoma. Los datos recabados en la plantilla fueron doblemente evaluados por distintos revisores para minimizar los errores de transcripción de la historia clínica a la correspondiente base de datos. En caso de no encontrar los datos en la historia clínica, se procedía a llamar a la familia, con el fin de preguntar por los datos faltantes. No hubo datos

censurados. Para análisis estadísticos se calcularon frecuencias.

Resultados

Todos ciclos de metotrexato cumplieron los requisitos de hidratación previa, alcalinización de la orina, duración de la infusión de metotrexato y rescates con leucovorina (ácido folínico), de acuerdo con los protocolos de la Asociación Colombiana de Hematología Pediátrica.

Las características de los pacientes y de la enfermedad están consignadas en la tabla 1. Se recolectó información de 66 ciclos de quimioterapia, de los cuales 31 correspondían a aplicaciones de 2 g/m², y 35, a aplicaciones de 5 g/m². El promedio de edad de los pacientes fue similar, considerando que en un grupo fue de 7,9 años y en el otro de 11,8 años.

Hubo más pacientes femeninos en el grupo de 2 g/m² y un mayor porcentaje de pacientes masculinos en el grupo que recibió 5 g/m². Todos los pacientes que recibieron 2 g/m² de metotrexato eran LLA de linaje B, sin alteración genética; mientras que los pacientes que recibieron 5 g/m², por ser considerados de riesgo intermedio o alto, tenían un 11 % alteración genética y un 22 % eran de linaje T. Al evaluar todos los casos solo se encontró una recaída que pertenecía a un paciente de bajo riesgo asignado a recibir 2 g/m². No se encontraron muertes en el grupo evaluado.

El porcentaje de eventos de toxicidad aguda en ambos grupos fue similar (tabla 2). La frecuencia de neutropenia febril en el grupo de 2 g/m² fue del 25 %, y en el grupo de 5 g/m², del 34 %, lo que se asemeja a lo reportado en la literatura para el grupo de metotrexato a dosis de 5 g/m² [6]. Aunque la presencia de leucopenia fue ligeramente mayor en el grupo que recibió menor dosis de metotrexato (41,5 vs. 37 %), fue menor en ambos grupos en cuanto al reporte mundial para el grupo de metotrexato a dosis de 5 g/m² de 64,96 % [6]. La presencia de anemia dentro de la población evaluada fue si-

Tabla 1. Características de los sujetos con leucemia linfóide aguda

Características	Dosis 2 g/m ²		Dosis 5 g/m ²	
	SC		SC	
	n = 31		n = 35	
Edad	μ	DE	μ	DE
Años	7,9	(4,3)	11,8	(3,7)
Sexo	FA	%	FA	%
Masculino	12	38,71	20	57,14
Femenino	19	61,29	15	42,86
Inmunofenotipo				
Linaje B	31	100	27	77,14
Linaje T	0	0	8	22,86
Genética				
Sin alteración	31	100	31	88,57
Con alteración	0	0	4	11,43
Recaída				
No	30	96,77	35	100
Sí	1	3,23	0	0
Muerte				
No	31	100	35	100
Sí	0	0	0	0

milar: la mayoría de los pacientes que recibió dosis bajas de metotrexato presentaron anemia (64,5%), aunque solo el 19% requirió soporte transfusional por repercusión hemodinámica. En el grupo que recibió altas dosis de metotrexato, el 68% presentó anemia y el 20% se consideró con repercusión hemodinámica. De igual manera, la presencia de trombocitopenia en el grupo que recibió 2 g/m² (48%) mantuvo conteo de plaquetas por encima de 150.000 y en el grupo que recibió altas dosis de metotrexato el 42,8% mantuvo normal el conteo de plaquetas. Entre el 16% y el 22% de los pacientes requirió soporte transfusional por presentar trombocitopenia severa (menor de 10.000 plaquetas).

Discusión

Este estudio constituye un reporte de las características generales y de toxicidad en los pacientes del Centro Javeriano de Oncología y el Hospital Universitario San Ignacio que reciben metotrexato a dosis variada durante la consolidación del protocolo de manejo de LLA.

Como se mencionó, la sobrevida global de niños menores de 15 años de edad en Colombia es menor a la sobrevida global a en los países desarrollados. Una de las causas de las bajas tasas de sobrevida en Colombia es el no uso de metotrexato a dosis de 5 g/m² en los pacientes con LLA de riesgo alto e intermedio. La limitante para el no uso rutinario de dosis de

Tabla 2. Frecuencia de efectos de toxicidad

	Dosis 2 g/m ² SC		Dosis 5 g/m ² SC	
	n = 31		n = 35	
	FA	%	FA	%
Neutropenia febril				
Sí	8	25,8	12	34,3
No	13	74,2	23	65,7
Leucocitos				
Menos de 1000	13	41,9	13	37,1
Más de 1000	18	58,1	22	62,9
Anemia				
No anemia	11	35,48	11	31,4
Anemia sin repercusión	14	45,16	17	48,6
Anemia con repercusión	6	19,36	7	20
Trombocitopenia				
No trombocitopenia	15	48,4	15	42,85
Trombocitopenia leve	11	35,5	12	34,3
Trombocitopenia severa	5	16,1	8	22,85

metotrexato de 5 g/m² es el supuesto de la toxicidad hematológica, especialmente en centros en los cuales no se dispone de medios para medirlo en sangre. Sin embargo, la monitorización clínica, la hidratación adecuada, la alcalinización urinaria y los rescates con leucovorina son esenciales para la administración de metotrexato, aun en ausencia de concentraciones séricas.

La frecuencia de neutropenia febril en este estudio, en ambos grupos, fue similar a la reportada en el mundo para el grupo de metotrexato a dosis altas (28%). Así, desde el punto de vista clínico, es el desenlace más importante del presente estudio. La frecuencia de anemia y trombocitopenia fue similar entre los grupos.

Los eventos de toxicidad más frecuentes para ambos grupos en el estudio fueron mielosupresión: neutropenia, anemia y trombocitopenia, que fueron similares a los reportados en la literatura mundial para el grupo de metotrexato a dosis de 5 g/m² [6]. Teniendo en cuenta que una de las limitantes para el uso de metotrexato de 5 g/m² es el supuesto de la toxicidad hematológica, y este uso limitado, es uno de los responsables de la mayor mortalidad por LLA en países en vía de desarrollo.

Debe realizarse investigación adicional que permita la implementación de metotrexato de 5 g/m² en los protocolos de tratamiento de LLA de los países en

vías de desarrollo, pues es poca la información con respecto a la toxicidad del metotrexato a dosis bajas. Sin embargo, este estudio plantea una línea de base acerca de la toxicidad en dos poblaciones para la realización de investigación analítica y prospectiva a posteriori.

Conclusión

Con todos estos hallazgos podemos concluir que el uso de metotrexato a altas dosis para el manejo de LLA en nuestro medio no representó un aumento de la toxicidad hematológica con respecto al grupo de dosis baja. Hay evidencia suficiente de mejoría en las tasas de curación de la enfermedad [7].

1. Referencias
2. Margolin J, Steuber P, Poplack D. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DC, editors. Principles and practices of pediatric oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 538-90.
3. Piñeros M, Pardo C, Otero J, Viscaíno M, Álvarez V. Protocolo de vigilancia centinela en salud pública en leucemias agudas pediátricas. Bogotá: Instituto Nacional de Salud, Instituto Nacional de Cancerología, Ministerio de Protección Social de Colombia; 2008.
4. Pui C-H. Acute lymphoblastic leukemia. In: Pui C-H, editor. Childhood leukaemia. 2nd ed. Memphis: St. Jude Children's Research Hospital; 2006. p. 439-72.
5. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guías de atención integral [internet]. Disponible em: <http://www.guiascolcienciasminproteccionsociala->

- lianzacine.net/index.php?option=com_wrapper&view=wrapper&Itemid=181.
6. Paganini H, Santolaya MH. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect.* 2011;28(Supl 1):10-38.
 7. Kappor G, Sinha R, Abedin S. Experience with high dose methotrexate therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care cancer centre of a developing country. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(3):448-53.
 8. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood.* 2012;120(6):1165-74.
-
- Correspondencia
Paula Carolina Guzmán Cruz
pguzman@javeriana.edu.co
-