

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA Y BACTERIEMIAS EN PACIENTES ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA

ANDRES L. BRODSKY, MARCELO J. MELERO, CLELIA J. MINISSALE, JULIO C. SANCHEZ AVALOS

Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Resumen En un estudio efectuado para evaluar la utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos afebriles, se encontró una asociación inesperada entre el esquema de poliquimioterapia utilizado y la posterior documentación de bacteriemias durante los episodios de neutropenia y fiebre. Se analizaron 25 episodios de neutropenia febril secundaria a quimioterapia antileucémica. Los pacientes recibieron etoposide y mitoxantrona o bien citarabina —en dosis estándar, intermedia o alta— asociada a daunomicina o mitoxantrona. El análisis de los datos microbiológicos demostró una mayor incidencia de bacteriemias con el uso combinado de antraciclinas y citarabina en dosis intermedia o alta en comparación con la administración de etoposide y mitoxantrona ($p = 0,000387$). Ambos grupos de pacientes desarrollaron una neutropenia igualmente veloz y severa con una mucositis digestiva equivalente. El esquema de poliquimioterapia fue el único dato que se asoció con la aparición o no de bacteriemias en el episodio de neutropenia febril subsiguiente. Se concluye en que otros efectos —además de la aplasia medular y la mucositis digestiva— podrían ser relevantes en la susceptibilidad a las infecciones que originan los citostáticos.

Palabras clave: leucemia aguda, neutropenia, quimioterapia, bacteriemia

La predisposición de los pacientes con leucemia aguda (L.A.) a sufrir infecciones graves es un hecho conocido. El empleo de regímenes intensivos de poliquimioterapia (P.Q.T.) ha aumentado la frecuencia y severidad de esta complicación.

El uso de citarabina, especialmente en altas dosis, se ha relacionado con la aparición ulterior de bacteriemias por *Streptococcus viridans*. No se ha comunicado, en cambio, que exista diferencia entre distintos citostáticos —en dosis que generan grados similares de neutropenia y de mucositis— respecto a la aparición ulterior de bacteriemias.

En un estudio que realizamos para evaluar la utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos afebriles, encontramos una asociación inesperada entre el esquema de P.Q.T. utilizado y la posterior documentación de bacteriemias durante los episodios de neutropenia y fiebre¹.

Pacientes y métodos

Las características de la población, el régimen de profilaxis antibiótica, los estudios microbiológicos, el control de neutrófilos circulantes y las definiciones fueron publicados previamente¹. En resumen, se analizaron 25 episodios de neutropenia, secundaria a quimioterapia citotóxica, ocurridos en 14 pacientes adultos con L.A. ambulatorios, que fueron asignados aleatoriamente a recibir quinolonas (norfloxacina 800 mg/día o ciprofloxacina 1000 mg/día) o a no recibir antibióticos profilácticos (grupo control).

Recibido: 2-I-1996

Aceptado: 20-V-1996

Dirección postal: Dr. Andrés L. Brodsky, Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

Los esquemas de P.Q.T. empleados fueron:

1) Etoposide (VP-16) 200 mg/m²/día por 5 días y mitoxantrona 12 mg/m²/día por 3 días.

2) Citarabina, asociada a daunomicina (en dosis de 45 a 60 mg/m²/día por 3 días) o a mitoxantrona (12 mg/m²/día por 3 días). Las dosis de citarabina empleadas fueron agrupadas en 3 rangos: a) Estándar, con infusión continua de 200 mg/m²/día por 7 días (esquema 3/7). b) Intermedia (IDAC): 1000 a 2000 mg/m²/día por 4 días. c) Alta (HDAC): 4000 a 6000 mg/m²/día por 4 días. Una paciente que recibió 6000 mg/m² de citarabina el día 1º del ciclo, seguidos de 300 mg/m²/día durante 4 días, fue excluida del presente informe.

Estudio estadístico

Los intervalos de tiempo de los diferentes grupos de P.Q.T. fueron comparados mediante los tests no paramétricos de Kruskal-Wallis (si se evaluaban más de dos grupos) o U de Mann Whitney a dos colas (si la comparación fue entre 2 grupos).

Los resultados cualitativos fueron comparados mediante el test exacto de Fisher a 2 colas para tabla de 2 x 2 o para tabla de 2 x 4, según se evaluaran 2 o 4 grupos respectivamente. Se tomó como nivel de significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados

El análisis de los datos microbiológicos demostró relación entre el esquema de P.Q.T. utilizado y la presencia de bacteriemia (Tabla 1).

Se comparó la rapidez de aparición de la neutropenia después del esquema de P.Q.T. y su severidad, para evaluar su riesgo infeccioso rela-

tivo. Los resultados de esta comparación se presentan en la Tabla 2.

Se halló que:

1) El tiempo transcurrido entre la P.Q.T. y la instalación de la neutropenia con el esquema 3/7 fue significativamente mayor que con los otros esquemas.

2) La duración de la neutropenia en los pacientes que recibieron VP-16 fue significativamente mayor que en aquellos que recibieron otros esquemas.

El esquema 3/7 tuvo un menor riesgo de infección, ya que la instalación de la neutropenia fue más lenta y la duración de la neutropenia profunda fue menor que en los restantes esquemas de P.Q.T. Por ello se lo excluye en la comparación de las bacteriemias.

Los esquemas IDAC y HDAC fueron comparables por las características de las neutropenias que originaron y por lo tanto serán analizados en forma conjunta.

El esquema VP-16 se diferenció de los restantes en la mayor duración de la neutropenia, especialmente a expensas de una recuperación retardada de la cifra de neutrófilos por sobre los 500, mm³ tras superar la neutropenia profunda.

El grupo VP-16 fue comparado entonces con el IDAC + HDAC en cuanto a sus poblaciones y distintos factores de riesgo de infección. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad y sexo, tipo de L.A. y estadio evolutivo de la misma, uso de profilaxis con quinolonas y/o catéter de Hickman (Tabla 3).

TABLA 1.— *Quimioterapia y bacteriemia en pacientes adultos con leucemia aguda (L.A.)*

Esquema ¹	Nº episodios evaluables	Hemocultivos		p
		Positivos	Negativos	
3/7	2	1	1	0,000469*
IDAC	5	5	0	
HDAC	9	9	0	
VP16	6	1	5	
Total	22	16	6	

¹ ver texto

* Valor de p por test exacto de Fisher

TABLA 2.— *Relación entre poliquimioterapia (P.Q.T.) y características de la neutropenia en pacientes adultos con leucemia aguda (L.A.)*

Duración (en días)	3/7	IDAC	HDAC	VP-16	p
Intervalo					
P.Q.T./neutropenia	11 (9-14)*	8 (8-9)	8 (5-9)	8 (4-10)	0,0207**
Neutropenia	10 (7-14)	13 (10-13)	10 (8-14)	21 (14-28)	0,0472**
Neutropenia profunda	5 (2-10)	8 (8-8)	8 (7-9)	10 (5-19)	0,3398**

* Mediana (intervalo de variación)

** Valor de p por test de Kruskal-Wallis

TABLA 3.— *Población con leucemia aguda (L.A.) analizada y factores de riesgo infeccioso*

Factores		IDAC + HDAC	VP-16	p
Nº de episodios de neutropenia		14	6	
Sexo	F/M	9/5	3/3	1 *
Edad		27,5 (17-38)***	29 (18-36)	0,4833 **
	L.A.L.	1	1	
Tipo de L.A.				0,521 *
	L.A.N.L.	13	5	
	Enf. activa	5	3	
Estadio				0,642 *
	Remisión completa	9	3	
Profilaxis con	Sí	6	2	1 *
quinolonas	No	8	4	
Catéter	Sí	2	0	
de				0,529 *
Hickman	No	12	6	
Intervalo P.Q.T./neutropenia (en días)		8 (5-9)***	8 (4-10)	0,9549 **
Neutropenia (en días)		10,5 (8-14)***	21 (14-28)	0,0141 **
Neutropenia profunda (en días)		8 (7-9)***	10 (5-19)	0,4404 **

* Valor de p por test exacto de Fisher

** Valor de p por test U de Mann-Whitney

*** Mediana (intervalo de variación)

L.A.L.: leucemia aguda linfoblástica

L.A.N.L.: leucemia aguda no linfoblástica

TABLA 4.— Quimioterapia y características clínicas de la neutropenia febril en leucemia aguda (L.A.)

Características	IDAC+HDAC	VP-16	p
Intervalo neutropenia/ fiebre (días)	2(-2 a 6)***	2(1-4)	0,7366 **
Duración de la fiebre (días)	5,5(2-16)	8(6-15)	0,1703 **
Muertes			
Sí	1	1	0,521 *
No	13	5	
Infecciones severas			
Sí	6	1	0,354 *
No	8	5	
Uso de antibiótico i.v. (días)	13,5(8-19)	16(11-19)	0,4932 **
Uso de anfotericina B			
Sí	8	5	0,354 *
No	6	1	
Bacteriemias			
Sí	14	1	< 0,0004 *
No	0	5	

* Valor de p por test exacto de Fisher

** Valor de p por test U de Mnn-Whitney

*** Mediana (Intervalo de variación)

La comparación de las características clínicas de los episodios febriles en función de los citostáticos utilizados arrojó, como única diferencia estadísticamente significativa, la asociación de bacteriemias con el uso previo de dosis intermedias o altas de citarabina (IDAC, HDAC) (Tabla 4).

Discusión

Las infecciones constituyen una complicación frecuente y peligrosa en la evolución de los enfermos con L.A. Tres factores fueron responsabilizados por la marcada susceptibilidad de estos pacientes a infectarse: 1) el descenso profundo y prolongado de neutrófilos, así como las altera-

ciones funcionales que estas células puedan presentar, 2) el daño a las barreras anatómicas —piel y mucosas— consecuencia, a menudo, de distintos procedimientos médicos (punciones digitales, venopunturas, catéteres i.v., aspirados de médula ósea, etc.) y 3) el cambio en la flora microbiana del enfermo, con aparición o predominancia de microorganismos virulentos y/o resistentes a múltiples antibióticos.

De éstos, la neutropenia es el más claramente relacionado con la frecuencia y severidad de las infecciones. Se ha descrito una fuerte asociación entre niveles decrecientes de neutrófilos circulantes, aparición de infecciones graves y documentación de bacteriemias —que en su casi totalidad ocurren en pacientes con menos de 100

neutrófilos/mm³.² También se ha relacionado la duración total de la neutropenia y la velocidad de la caída del recuento de polimorfonucleares circulantes con la aparición de infecciones.

Los modernos esquemas de P.Q.T. indicados en el tratamiento de las L.A. contribuyen en forma sustancial al riesgo infeccioso de los pacientes, ya que provocan una neutropenia profunda y prolongada (con menos de 100 neutrófilos/mm³ durante 7 días o más) y de rápida instalación. Además, suelen generar mucositis en el tracto digestivo con daño extenso de esta barrera mucosa.

Finalmente, la acción de la P.Q.T. sobre la flora microbiana del paciente no es clara. Es de suponer que ejerce un efecto citostático y/o citolítico, con cambios en su composición³. Se desconoce si esta modificación influye en la susceptibilidad del paciente a infectarse.

En los últimos años varios estudios detectaron, en pacientes neutropénicos, un incremento de las bacteriemias por distintas cepas de *Streptococcus viridans* —microorganismos no reconocidos hasta hace poco como patógenos mayores en enfermos con L.A.⁴⁻¹¹. En algunas de estas comunicaciones las infecciones estreptocócicas predominaron en pacientes que recibieron citarabina^{4, 5, 6, 7, 10} pero en otros trabajos dichas bacteriemias se asociaron a la administración previa de otros citostáticos^{4, 8, 9, 10, 11}.

Un estudio comparó, en forma retrospectiva, la toxicidad de 2 tipos de l-asparaginasa —de *E. coli* y de *Erwinia*— en pacientes pediátricos con L.A. linfoblástica¹². Se detectó una mayor toxicidad asociada a la l-asparaginasa de *E. coli*, que incluyó una mayor incidencia de sepsis, entre otros efectos adversos. Este es el único antecedente previo que conocemos en el que una droga antileucémica haya favorecido la aparición ulterior de infecciones por mecanismos diferentes a los de la aplasia medular y la mucositis.

En el presente estudio el empleo de dosis intermedias y altas de citarabina —combinadas con antraciclina— se asoció en todos los casos a la aparición posterior de bacteriemia. En cambio, entre los pacientes que recibieron etoposide y mitoxantrona —que desarrollaron una neutropenia tan veloz y severa como los anteriores, más prolongada y con una mucositis digestiva aproximadamente equivalente— sólo en un paciente los hemocultivos del primer episodio febril fueron

positivos. El esquema de P.Q.T. fue, en esta experiencia, el único dato —con un nivel muy alto de significación— que se asoció con la aparición o no de bacteriemia en un futuro episodio febril. La quimioprofilaxis con quinolonas, en cambio, no previno la aparición de fiebre ni de hemocultivos positivos.

Estamos pues ante una segunda experiencia en que una droga antileucémica (citarabina) parece favorecer la invasión bacteriana ulterior sin causar una aplasia y/o una mucositis más severa. Otras acciones de los citostáticos podrían, tal vez, explicar este hallazgo; por ejemplo un deterioro importante de las funciones de los neutrófilos circulantes por acción de la citarabina o una acción del etoposide sobre la flora del paciente —disminuyendo el grado de colonización o favoreciendo a las especies menos virulentas.

Dado el pequeño número de episodios febriles incluidos en el presente trabajo y a pesar que las diferencias observadas fueron muy significativas, sería conveniente confirmar con nuevos estudios esta asociación.

En conclusión, otras acciones de los citostáticos —además de la neutropenia y el daño sobre la barrera mucosa digestiva— podrían ser relevantes en la susceptibilidad a las infecciones que se asocia con su administración.

Summary

Chemotherapy schedule and bacteremias in adult patients with acute leukemia

In a study undertaken to evaluate fluoroquinolone prophylaxis in afebrile granulocytopenic patients, an unexpected association between chemotherapy schedule and a later development of bacteremia —during the subsequent febrile neutropenic episodes— was found. Twenty five febrile neutropenic episodes consecutive to chemotherapy for acute leukemia were studied. Patients received either etoposide and mitoxantrone or citarabine —in standard, intermediate or high doses— combined with daunomicin or mitoxantrone.

Microbiologic data analysis showed an increased incidence of bacteremia with combined anthracycline and intermediate or high dose citarabine administration, when compared to etoposide and mitoxantrone use ($p = 0.000387$). Both groups developed similarly fast and severe

neutropenias and equivalent grades of digestive mucositis. Chemotherapy schedule was the only factor associated with a consecutive bacteremia—or not—during the subsequent neutropenic episode.

We conclude that effects other than bone marrow aplasia and digestive mucositis may be relevant in infectious susceptibility induced by cytostatic drugs.

Bibliografía

1. Brodsky AI, Minissale CJ, Melero MJ, Sánchez Avalos JC. Profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 401-7.
2. Schimpff SC. Infections in the cancer patient - Diagnosis, prevention and treatment. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of Infectious Diseases. Gerald L. Mandell et al. (eds). New York: Churchill Livingstone 1995; 2666-75.
3. Young LS. Management of infections in leukemia and lymphoma. In: Clinical Approach to Infections in the Compromised Host. Rubin RH, Young LS (eds). New York: Plenum Medical Book Company. 1988; 467-501.
4. Cohen J, Worsley AM, Goldman JM, et al. Septicemia caused by *viridans Streptococci* in neutropenic patients with leukaemia. *Lancet* 1983; 2: 1452-4.
5. Kern W, Kurrie E, Vanck E. High risk of streptococcal septicemia after high dose cytosine arabinoside treatment for acute myelogenous leukemia. *Klin Wochenschr* 1987; 65: 773-80.
6. Sotiropoulos SV, Jackson MA, Woods GM, et al. Alpha-streptococcal septicemia in leukemic children treated with continuous or large dosage intermittent cytosine arabinoside. *Pediatr Infect Dis* 1989; 8: 755-8.
7. Dybedal J, Lamvik J. Respiratory insufficiency in acute leukemia following treatment with cytosine arabinoside and septicemia with *Streptococcus viridans*. *Eur J Haematol* 1989; 42: 405-6.
8. De Paw BE, Donnelly JP, De Witte T, et al. Options and limitations of long-term oral ciprofloxacin as antibacterial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 179-82.
9. Arning M, Gehrt A, Aul C, et al. Septicemia due to *streptococcus mitis* in neutropenic patients with acute leukemia. *Blut* 1990; 61: 364-8.
10. van-der-Lelie H, van-Ketel RJ, von-dem Borne AE, et al. Incidence and clinical epidemiology of Streptococcal septicemia during treatment of acute myeloid leukemia. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 163-8.
11. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to *viridans Streptococci* in neutropenic patients: A review. *Am J Med* 1994; 97: 256-64.
12. Eden OB, Shaw MP, Lilleyman JS, et al. Non-randomised study comparing toxicity of *Escherichia coli* and *Erwinia asparaginase* in children with leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 497-502.

LA PORTADA

Walter de Navazio (1887-1921): **Momento gris**, 1915. Oleo sobre tela, 72 x 91 cm. Cortesía del Museo Nacional de Bellas Artes, Buenos Aires.

Para datos biográficos del autor, ver *Medicina (Buenos Aires)* 1989; 49: 283.