

HOSPITAL ONCOLOGICO PROVINCIAL "MARIE CURIE". CAMAGUEY

Leucopenía por citostáticos

Por los Dres:

SUYLLENG YEE SEURET*, CRISTINA FLEIXAS AGÜERO**, CARMEN L. CACERES DIAZ***, JORGE VARONA
MOLERO*** y CARLOS DIAZ SALAS****

Yee Seuret, S. y otros. *Leucopenia por citostáticos*. Rev Cub Med 20; 4, 1981.

El uso prolijo de citostáticos, el surgimiento de nuevas y potentes drogas y el hecho de que estén en boga las combinaciones de dos o más agentes, son factores que obligan a hacer consideraciones sobre las complicaciones de la quimioterapia, específicamente sobre una de las más frecuentes y peligrosas: la leucopenia. En una serie de 389 tratamientos citostáticos consecutivos efectuados en nuestro centro en un período de seis meses, analizamos la incidencia, mortalidad y tratamiento de las leucopenias correlacionándolas con el tipo de quimioterapia (mono o poli), agentes usados y vías de administración.

INTRODUCCION

El uso terapéutico de los citostáticos está cada vez más difundido, tanto en oncología como en otras ramas de la medicina. Los esquemas terapéuticos de una gran parte de los tumores sólidos se han modificado, incluyendo los citostáticos no ya como drogas únicamente útiles en la enfermedad avanzada, sino como tratamiento coadyuvante y necesario en pacientes con estadios iniciales de la enfermedad, que han sido tratados con cirugía, radioterapia, o ambos.

Sin embargo, los citostáticos son citotóxicos que actúan no solamente sobre el tejido tumoral, sino también sobre los tejidos sanos, especialmente los de mayor actividad mitótica como médula ósea, gónadas, mucosa digestiva, etc., dañando sobre todo a las células que se encuentran en ciclo proliferativo.¹ Por tanto, por las reacciones secundarias y las complicaciones que provoca —de ellas la leucopenia es una de las más frecuentes y peligrosas— decidimos realizar una revisión de su incidencia, mortalidad y tratamiento en pacientes tratados con citostáticos en nuestra Institución.

MATERIAL Y METODO

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento citostático en el período de seis meses comprendido entre el 1^o de abril y el 30 de septiembre de 1979 (ambos inclusive).

Se aplicaron 389 tratamientos citostáticos (hubo pacientes que recibieron varios ciclos), de los cuales 274 se realizaron en la sala de semingresos para pacientes ambulatorios y 115 se efectuaron en pacientes hospitalizados.

Los pacientes fueron evaluados con recuentos leucocitarios pre y postratamiento. Cuando se trataba de ciclos prolongados de más de 5 días de duración se realizaron recuentos leucocitarios transtratamiento. Aun cuando un número impresionante de estos pacientes experimentó disminución de la cifra de leucocitos en relación con los valores iniciales, nosotros sólo consideramos como leucopénicos los conteos de 4 500 leucocitos x mm³ o menos, considerando grave la leucopenia de menos de 1 500, moderada la de 1 500 a 3 000 y ligera la de más de 3 000.

RESULTADOS

De los casos tratados sólo 41 desarrollaron leucopenia, lo que representa el 10,5% del total de tratamientos citostáticos aplicados. Las leucopenias ligeras constituyeron el 63,5% de los casos, las moderadas el 17% y las graves el 19,5%. En 93% (13 casos) de las leucopenias graves y moderadas se usó la poli quimioterapia, mientras que la mono quimioterapia causó el 62% de las leucopenias ligeras (cuadro I).

En esta serie los citostáticos más usados fueron la ciclofosfamida en 25 casos, el methotrexate en 13, el 5-fluoracilo en 10, la vincristina en 8 y el actinomycin D en 5 casos. Debe recordarse que hubo pacientes que recibieron varios citostáticos, por lo que los números y porcentajes dados en el cuadro II, sobrepasan el número total de 41 casos.

La vía endovenosa fue la usada preferencialmente, seguida de la vía oral. Sólo el methotrexate se aplicó por vía intramuscular.

Muchos casos con leucopenias ligeras (cuadro III) no recibieron ningún tratamiento, excepto la suspensión de la quimioterapia. Los casos con leucopenias graves y moderadas

recibieron algún tipo de tratamiento. En los más graves se aplicaron todas las medidas terapéuticas, en otros una o más medidas, por lo que los números totales y los porcentajes dados en este cuadro no son coincidentes con el número total de casos.

En las leucopenias graves se usaron más los antibióticos, mientras que en las moderadas y ligeras se usaron más los corticoides.

En general, el orden de preferencias terapéuticas fue: corticoides en 44% de los pacientes, anabólicos en 29% y antibióticos en 22%.

De los 41 casos con leucopenia (cuadro IV), 7, o sea, el 17% fallecieron por complicaciones relacionadas con la leucopenia y no por la enfermedad neoplásica.

Como era de esperar, la mayor mortalidad se registró en las leucopenias graves, donde el 62% de los casos fallecieron.

DISCUSION

Los citostáticos usados abarcaron una amplia gama: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos y derivados de plantas, siendo utilizada tanto la mono quimioterapia como la poli quimioterapia, aunque esta última fue la más frecuente.

Las vías de administración usadas por orden de frecuencia fueron la endovenosa, oral, intramuscular e intrarterial.

El riesgo de leucopenia es mayor cuando se utiliza poli quimioterapia y cuando su administración se prolonga por varios días. Fue sorprendente el hecho de que los pacientes toleraran mejor dosis únicas, masivas, aplicadas mensual, quincenal o semanalmente que dosis similares o menores sumistradas fraccionalmente durante varios días.

El verdadero peligro de la leucopenia está dado por la infección sobreañadida,

CUADRO I
INCIDENCIA DE LEUCOPENIA

| Leucopenia | Casos | % | Monoquimiot. | % | Poliquimiot. | % |
|------------|-------|------|--------------|----|--------------|-----|
| Grave | 8 | 19,5 | 2 | 25 | 6 | 75 |
| Moderada | 7 | 17 | — | — | 7 | 100 |
| Ligera | 26 | 63,5 | 16 | 62 | 10 | 38 |

CUADRO II
CITOSTATICOS USADOS Y VIAS DE ADMINISTRACION

| Citostáticos | Casos | % | EV | IM Oral | arterial |
|----------------|-------|----|----|---------|----------|
| Ciclofosfamida | 25 | 61 | 10 | — 15 | — |
| Methotrexate | 13 | 32 | 2 | 9 1 | 1 |
| 5-fluoracilo | 10 | 24 | 10 | — — | — |
| Vincristina | 8 | 19 | 8 | — — | — |
| Actinomycin D | 5 | 12 | 5 | — — | — |
| M. nitrogenada | 3 | 7 | 3 | — — | — |
| Degranol | 2 | 5 | 1 | — — | 1 |
| Alkeran | 2 | 5 | — | — 2. | — |
| Linfolysin | 2 | 5 | — | — 2 | — |
| Vinblastina | 1 | 2 | 1 | — — | — |
| Thlotepa | 1 | 2 | 1 | — — | — |

CUADRO III
LEUCOPENIA Y TRATAMIENTO

| Leucopenia | Cortic. | Anabol. | Antibiot. | T. sangre | T. leucocitos |
|------------|---------|---------|-----------|-----------|---------------|
| Grave | 5 | 6 | 7 | 5 | 4 |
| Moderada | 6 | 2 | 1 | 2 | — |
| Ligera | 7 | 4 | 1 | 1 | — |
| Total | 18 | 12 | 9 | 8 | 4 |
| % | 44 | 29 | 22 | 19 | 10 |

CUADRO IV
LEUCOPENIA Y MORTALIDAD

| Leucopenia | Casos | Mortalidad | % |
|--------------|-----------|------------|-----------|
| Grave | 8 | 5 | 62 |
| Moderada | 7 | 1 | 14 |
| Ligera | 26 | 1 | 4 |
| Total | 41 | 7 | 17 |

mientras más grave es la leucopenia más probable es la infección, especialmente a gérmenes gramnegativos.

El tratamiento con antibióticos no lo administramos sistemáticamente, reservándolo para los casos con leucopenias de mil leucocitos o menos, los casos febriles y los casos con posibles puertas de entrada a la infección (heridas, cateterismos prolongados, lesiones abiertas y sobre todo ulceraciones de la mucosa digestiva producidas por el propio citotóxico).

En esta serie se usaron antibióticos en 22% de los casos, los más usados fueron los de amplio espectro y las asociaciones antibióticas: penicilina-estreptomina, kanamicina-penicilina, gentamicin-pyopén.

El tratamiento con antibióticos de los pacientes leucopénicos, no debe hacerse ni profilácticamente ni tardíamente. Tratar profilácticamente un leucopénico no infectado puede provocar superinfecciones micóticas o de bacterias ultrarresistentes. El tratamiento tardío de casos infectados es aún más peligroso. La poca respuesta inflamatoria que presentan estos casos² hace que los síntomas y signos usuales de infección falten o estén tan atenuados que no sean advertidos por el médico. Tenemos un caso cuya aparición de la enfermedad fue un *shock* séptico de evolución fatal en 48 horas.

Es de destacar que la fiebre, uno de los signos de alerta, falta con extrema

frecuencia en la leucopenia grave. Nosotros hemos observado que algunos casos desarrollan la hipertermia cuando comienza la recuperación leucocitaria, en otros casos la hipertermia sólo ha sido un fenómeno terminal.

El criterio del uso de antibióticos debe ser cuidadosamente evaluado, teniendo en cuenta los pro y los contra. Debe hacerse especial énfasis en la búsqueda de las infecciones que se ven más frecuentemente en los pacientes granulocitopénicos:³ faringitis, neumonía, lesiones anorrectales, lesiones cutáneas, urosepsis, esofagitis y hepatitis.

El uso de anabólicos es recomendable, y nosotros los usamos en 29% de los casos. Específicamente el anabólico usado fue la androgenona en dosis de 25 mg/día, IM.

Los corticoides los utilizamos en 44% de nuestros casos. Son recomendables en aquellos casos que no tienen sepsis, sobre todo cuando se encuentran en instituciones que pueden ofrecerles condiciones adecuadas de aislamiento e incluso de esterilidad.⁴

Si el paciente desarrolla un *shock* séptico, aunque es discutida su utilidad, nosotros usamos corticoides en altas dosis.

Las transfusiones de sangre fresca tuvieron una función importante en los pacientes anémicos y con discrasias sanguíneas. También para ganar tiempo mientras se preparaban transfusiones de leucocitos.

A pesar de las discusiones existentes sobre el empleo de las transfusiones de granulocitos¹ los usamos en algunos casos que tenían cifras tan bajas como 500 ó 600 leucocitos por milímetro cúbico.

Es indudable que los citostáticos son peligrosos, lo son aún más en manos inexpertas y cuando se utilizan combinados. En contra del criterio casi generalizado de la inocuidad del 5-fluoracilo,

tenemos dos leucopenias graves de evolución fatal con esta monoquimioterapia, además de su participación en otras leucopenias por poli-quimioterapia.

En nuestra serie la leucopenia por citostáticos se vio en 10,5% de los casos tratados y la mortalidad de los leucopénicos fue de 17%.

SUMMARY

Yee Seuret, S. et al. *Leukopenia due to cytostatics*. Rev Cub Med 20: 4, 1981.

Prolix use of cytostatics, coming forth of new and powerful drugs and the fact of being fashionable the combinations of two or more agents, are factors compelling to make considerations on chemotherapy complications, specifically on one of the most frequent and dangerous: leukopenia. In a serie of 389 consecutive cytostatic treatments performed at our hospital for a six month period, incidence, mortality and treatment of leukopenia related to chemotherapy (mono or poly) used agents and administration via were analyzed by us.

RÉSUMÉ

Yee Seuret, S. et al. *Leucopénie par cytostatiques*. Rev Cub Med 20: 4, 1981.

L emploi proluxe de cytostatiques, le surgissement de nouvelles et puissantes drogues, et le fait d'être en vogue les combinaisons de deux ou plus agents, sont des facteurs qui obligent a faire quelques remarques sur les complications de la chimiothérapie, notamment sur une des plus fréquentes et dangéreuses: la leucopénie. Dans une série de 389 traitements cytostatiques consécutifs effectués á notre centre au cours d'une période de six mois, nous avons analysé l'incidence, la mortalité et le traitement des leucopénies, en établissant la corrélation avec le type de chimiothérapie (mono ou poly), les agents employés et les voies d'administration.

РЕЗЮМЕ

Мее СеепегТ, С. а јср. Јие 2КонеННН, ВУ3БаННан уітосгтqh'і 6сckhmh BemeCTBaMH.
rovCub Med 20: h, 1981.

'- iHororoBopamee npHMeHeHae ipToCTaTiwecKHx cneactB, noHBjieHHe— HOBHX H CEUIBHXX MOCKaTeJIBHXX MeJyI KaMeHTOB M HBjieHHe TOpO, HTO HflXOJIHTCH B MOJie KOMOKHapOBAHHe JIByX HJIH HeCKOJIBKHx areHTOB,- hbjih-tch (fiaKTopaMH, xoTopue 3acTaBJFDDT caejiaTB 3flMe^eHH oo- ocjioxHeHHHX xMHOTemniui, a npowe Bcero, oo oahm 03cawNx - qacrax h onachHX - JieyKoneHWi. cepua, H389 uETOCTaTH^ieckiu jie^emiit.nocjie^OBaTe^BHO npoBex^HHx b HaraeM ueHTpe b Te^erau mecTii MecinHoro nepaosa, mh npoaHajinsHDOBajui, ^IactOTy, cMepT - hoctb n Jienemie, jieKkonemH. vBH3UBan ee c xMHOTepaimeii (moho mm nojra).
n-ehotumhch cDejicTBaMH a nyTa ax BBe^eHiiH.

BIBLIOGRAFIA

1. *Alfonso Hernández, A. La Quimioterapia de las Enfermedades Malignas. Editorial Científico-Técnica, La Habana, 1976.*
2. *Sickes, E.A. et al. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 135: 715, 1975.*
3. *Schimptf, S.C. et al. Terapéutica de la infección en pacientes con granulocitopenia. Med Clin North Am 61: 1105, 1975 (en español).*
4. *Bodey, G.P. et al. Protected environment units for the cancer patient. Ca. 21: 215, 1971.*
5. *Schitfer, Ch.A. Principios de la terapéutica de transfusiones de granulocitos. Med Clin North Am 61: 1123, 1977 (en español).*

Recibido: octubre 13, 1979. Aprobado: junio 28, 1980

Dra. *Suylleng Yee Seuret*
Estrada Palma No. 664 y Goss Santos Suárez
Ciudad de La Habana.