

COMPLICACIONES PULMONARES DEL TRATAMIENTO CON FLUDARABINA: PRESENTACION DE UN CASO CLINICO.

Pulmonary complications associated with Fludarabine Therapy. A case report.

Alicia Teresa Castro, Andrea Silvina Elías, María Carolina Helbling.
Dr. Néstor Adrián Fernández Céspedes

Lugar y fecha: Hospital "J. R. Vidal" octubre 2006

INTRODUCCION

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la forma mas común de leucemia en el hemisferio occidental y del adulto en general. Predomina en hombres (1,5/1) y su incidencia es de 3/100.000 habitantes por año. La edad media al momento del diagnóstico es de 64 años y aumenta de forma muy marcada con la edad.⁽¹⁾

Esta enfermedad se asocia con un incremento de la morbilidad resultante de infecciones oportunistas, sobre todo las de origen bacteriano y de localización pulmonar⁽²⁾. El riesgo principal de padecer infección se refiere al grado de neutropenia que resulte de la enfermedad o del tratamiento.⁽³⁾

El tipo de terapia citotóxica y el número de dosis administradas tiene una alta influencia sobre este riesgo, por lo cual la profilaxis farmacológica con antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa esta indicada generalmente en estos pacientes⁽⁴⁾ (tabla 1)⁽⁵⁾. Así mismo todas las neoplasias hematológicas pueden presentarse con infiltrados pulmonares, derrame pleural, o desarrollarlos durante el curso clínico de la enfermedad (tabla 2)⁽⁵⁾. Sin embargo, este compromiso pulmonar o pleural rara vez es causado por la enfermedad en sí y dependen de factores inherentes al cuadro general⁽⁶⁾.

Un agente citotóxico muy comúnmente usado es la fludarabina, un análogo de las purinas, que posee excelente actividad en pacientes con LLC refractaria, y aunque es bien tolerada, la terapia con esta droga está asociada con serias infecciones oportunistas, principalmente pulmonares. La toxicidad pulmonar relacionada con este fármaco se define como: disnea, fiebre, hipoxemia e infiltrados pulmonares observados en pacientes tratados con fludarabina, excluyendo los casos de infección pulmonar previa o progresión del estadio de la enfermedad de base⁽⁷⁾.

CASO CLINICO

Paciente de sexo masculino de 67 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crónica estadio IV/C (tabla 3)⁽⁸⁾, diagnosticada el 08/06/2006, en plan de tratamiento quimioterápico con protocolo Fludarabina – Ciclofosfamida (2 ciclos) recibiendo el último ciclo

el día 14/09/2006. Además presenta Diabetes Mellitus tipo II tratado con hipoglucemiantes orales en forma regular. Como dato de interés, el paciente recibió farmacoprofilaxis con Fluconazol 150 Mg/ semanales y Trimetoprima/Sulfametoxazol 160/800 mg/día durante tres días en la semana y Filgastrin 300 ug/día durante 5 días.

El paciente consulta el día 29/09/2006 por presentar tos con expectoración hemoptóica, disnea clase funcional II/III, astenia y adinamia de 5 días de evolución; sensación de cuerpo caliente, chuchos y escalofríos en las últimas 12 hs., por lo que es internado en el Servicio de Clínica Medica del Hospital "J. R. Vidal" de la ciudad de Corrientes.

Al examen físico el paciente presentó: TA 80/40, FC 108 x min., FR 22 x min., T° Ax 38,6 C°. A nivel de Piel y Faneras: Palidez cutaneomucosa, petequias y hematomas en miembros superiores. Aparato Respiratorio: Roncus en ambos campos pulmonares a predominio de base de hemitórax izquierdo. Abdomen: Blando, depresible, con hepatoesplenomegalia de 16 – 18 cm. aproximadamente, de bordes regulares e indolores.

Estudios complementarios realizados: Laboratorio: Hematocrito 19 %, Glóbulos Blancos 15900/mm³ (2% encayados, 96% linfocitos), Plaquetas 18000/mm³, Urea 68 mg/dl, Creatinina 1,30 mg/dl, Albúmina 2,4 g/dl, pH 7,49, pO₂ 72,4, Saturación de O₂ 95%. Hemocultivos x 2 frascos: Pseudomona aeruginosa (sensible a Ceftazidima / Amikacina). Espudo: Pseudomona aeruginosa. Cultivo de BAAR/ Hongos / Citología para Pneumocystis Cariini: Negativos. Serología para Chlamydias / Citomegalovirus : Negativa. Radiografía de Tórax de frente: Infiltrado con patrón intersticial bilateral, a predominio en base izquierda. Ecografía Abdominal: Hepatoesplenomegalia con ecoestructura conservada. TAC de Tórax: Condensación y derrame pleural en base de hemitórax izquierdo. Toracocentesis: se obtuvo líquido con característica de exudado.

Se inició tratamiento con: plan de hidratación parenteral a 42 gotas x min., Ceftazidima 6 g/día, Amikacina 1 g/día, transfusiones de 3 Unidades de Glóbulos Rojos, control y corrección de glucemia con Insulina Corriente Humana y Trimetoprima/Sulfametoxazol 800/

1600 mg/día. El paciente evolucionó febril, por lo que se decide agregar al esquema Anfotericina B.

El paciente durante su internación evolucionó hemodinámicamente estable, afebril; cumpliendo 14 días con el antibiótico prescrito y con una dosis acumulada de Anfotericina B de 600 mg, informando el laboratorio de control: Hematocrito 32 %, Glóbulos Blancos 7500 (Linfocitos 45%, Neutrófilos 40%, Eosinófilos 2%, Monocitos 8%); Plaquetas 75000/mm³; Glucemia 102 mg/dl, Urea 25 mg/dl, Creatininemia 1,2 mg/dl; Na⁺ 140 mEq/l; K⁺ 4 mEq/l, pH 7,45 ; pCO₂ 36 ; pO₂ 78, C⁻OH₃ 25 mEq; Sat 96 %. Ya que el paciente presentó parámetros clínicos y de laboratorio favorables, se decidió su alta hospitalaria con indicación de controles semanales.

DISCUSION

La toxicidad pulmonar relacionada con la utilización de agentes quimioterápicos ha sido ampliamente descrita e investigada, particularmente el uso de Fluradabina fué asociada con un aumento de la incidencia de complicaciones pulmonares.

En concordancia con los resultados expuestos por Anaissie and col., este paciente desarrolló infección pulmonar luego del segundo ciclo de quimioterapia. Sin embargo el germen responsable fué *Pseudomona aeruginosa* lo cual no coincide con los patógenos más frecuentemente hallados por Helman and col. en su investigación.^(2,7)

Según Alexandrakis and col., infiltrados pulmonares y derrame pleural son complicaciones frecuentes de las neoplasias hematológicas y al igual que lo descrito por ellos, en este paciente el agente causal más probable fue la toxicidad quimioterápica y no la neoplasia en sí.⁽⁶⁾

De acuerdo a lo propuesto por Anaisse and col. el paciente cumplía los criterios para recibir antibióticoprofilaxis y la terapia instaurada fue la correcta según las fuentes consultadas. Habiendo completado el esquema antibiótico y presentando indicios de remisión de la enfermedad pulmonar el paciente fue dado de alta con signos de buen estado general.

Tabla 1. Patrones Radiográficos y etiologías de infiltrados en pacientes inmunosuprimidos

Potenciales etiologías.		
Patrones de Infiltrados	Infecciosa	No-Infecciosa
Infiltrado Focal	Cualquier tipo de organismo	HAD, progresión de la enfermedad, toxicidad por drogas, GVHD, PAP, PTLD, toxicidad por radiación.
Infiltrado Difuso	<i>Legionella</i> , <i>Mycobacteria</i> (tuberculosis y no - tuberculosis), <i>P. carinii</i> , virus	DAH, progresión de la enfermedad (particularmente infiltrados leucémicos o extensión linfática del tumor), toxicidad por drogas, EIVH, SNI, PAP, ELPT, toxicidad por radiación.
Infiltrados cavitarios y/o nódulos	Bacteriana, hongos, micobacterias, <i>P. carinii</i> , virus (nódulos pequeños)	Progresión de la enfermedad, toxicidad por drogas.

SNI= Síndrome de neumonía idiopática; PAP = Proteínosis alveolo pulmonar; HAD: hemorragia alveolar difusa; EIVH: Enfermedad injerto vs huésped; ELPT: Enfermedad linfoproliferativa post-transplante

BIBLIOGRAFIA

1. Monserrat CE, Matutes JE. Síndromes linfoproliferativos crónicos de expresión leucémica. En: Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. 15ª ed. Madrid: El Servier, 2004; vol 2: 1718-1728.
2. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S and col. Infections in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Fludarabine. *Annals of Internal Medicine* 1998; 129 (supl 7): 559-566.
3. Finberg, R. Infecciones en los pacientes con cáncer. En: Kasper LD, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México DF: Mc Graw Hill Interamericana, 2006; vol 1: 548-557.
4. Vento S, Cainelli F. Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy aetiology. Prevention and treatment. *The Lancet Oncology* 2003; 4: 595-604.
5. Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary Infiltrates in the Non-HIV-Infected Immunocompromised Patient. *Chest journal* 2004;125:260-271
6. Alexandrakis MG, Passam FH, Kyriakou DS, Bouros D. Pleural Effusions in Hematologic Malignancies. *Chest journal* 2004;125:1546-1555.
7. Helman DL, Byrd JC, Ales NC and col. Fludarabine Related Pulmonary Toxicity. *Chest journal* 2002; 122:785-790.
8. Dighiero G, Binet JL. When and How to Treat Chronic Lymphocytic Leukemia. *NEJM* 2000; 343:1799-1801.
9. Lee AS, Wiesner O, Gillespie DJ, Witzig TE and col. A 70-Year-Old Man With Pulmonary Infiltrates and a Positive Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody Test Result. *Chest journal* 2005;127:1045-1050
10. White DA. Drug induced pulmonary infection. *Clinics in Chest Medicine* 2004; 25: 179-187.
11. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Annals of Oncology* 2006; 17(3):372-379.

Tabla 2. Identificación de pacientes con riesgo de Infecciones Mayores.

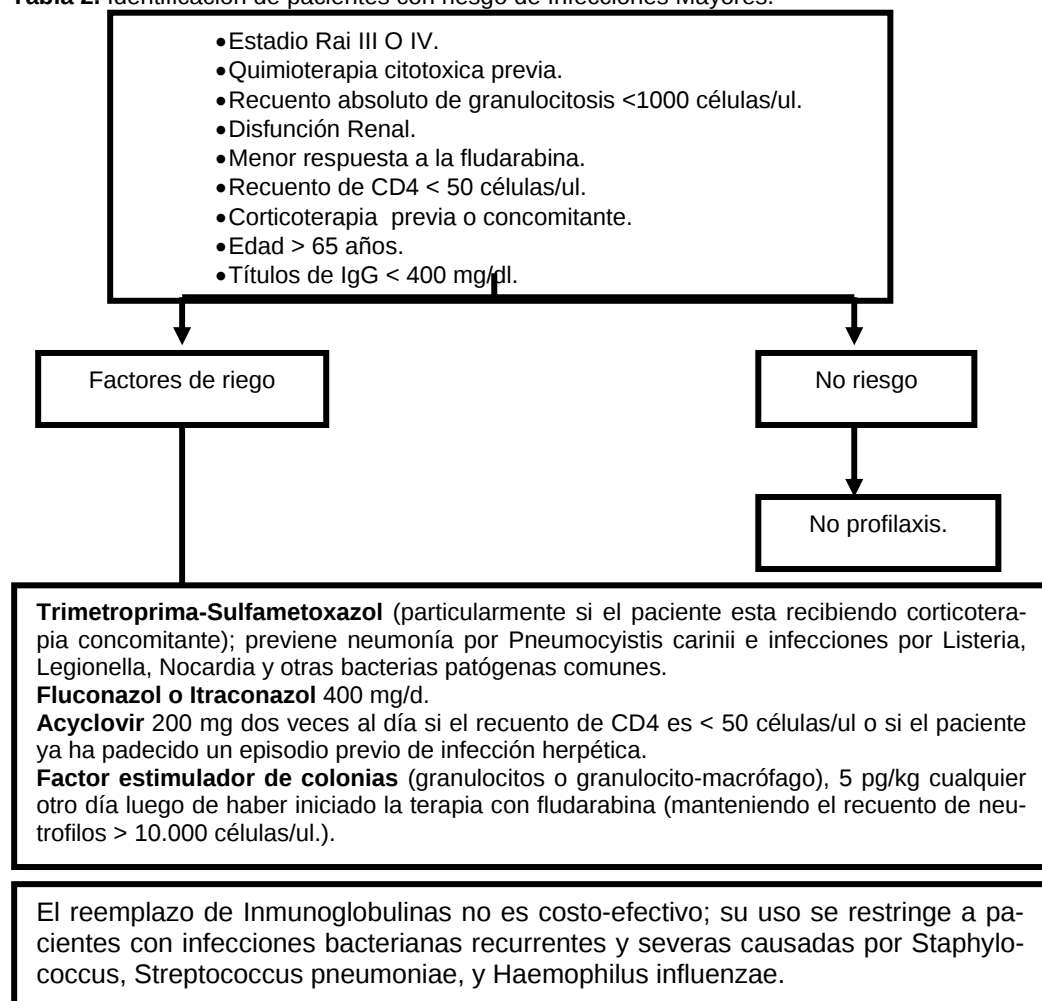


Tabla 3. Sistema de estadificación de Rai y Binet para Leucemia Linfocítica Crónica.^a

Sistema y Estadio	Riesgo	Manifestaciones	Sobrevida en años	Tratamiento recomendado
RAI				
0	Bajo	Linfocitosis	> 10	Observar y esperar
I	Intermedio	Linfadenopatía	9	Tratar solo si hay progresión ^b
II	Intermedio	Esplenomegalia, linfadenopatía o ambos	7	Tratar solo si hay progresión ^b
III	Alto	Anemia, organomegalia o ambos	5	Está indicado tratamiento en la mayoría de los casos.
IV	Alto	Uno o más de los siguientes: anemia, trombocitopenia y organomegalia.	5	Está indicado tratamiento en la mayoría de los casos.
BINET				
A ^c	Bajo	Linfocitosis, < 3 áreas linfoides comprometidas ^d	> 10	Observar y esperar
B	Intermedio	> o = 3 áreas linfoides comprometidas	7	Está indicado tratamiento en la mayoría de los casos.
C	Alto	Anemia, trombocitopenia o ambos	5	Está indicado tratamiento en la mayoría de los casos.

a. Linfocitosis está presente en todos los estadios de la enfermedad

b. Progresión se define como pérdida de peso, fatiga, fiebre, organomegalia y un rápido incremento del recuento linfocítico

c. El estadio A incluye todos los pacientes con Rai 0; 66% de los pacientes con Rai I y 33% de aquellos con Rai II.

d. Áreas linfoides comprometidas incluye nódulos linfáticos cervicales, axilares e inguinales; bazo e hígado pueden también estar comprometidos.