

**CHEMOTHERAPEUTIC COMPLICATIONS IN ADULT COLOMBIAN
PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN SAN
RAFAEL HOSPITAL: A DESCRIPTIVE STUDY.**

AUTORES

GABRIEL ALEXANDER QUIÑONES OSSA
JULIAN STIVEN CASAS GONZÁLEZ
MARÍA ALEJANDRA PINEDA CASTAÑEDA

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad de Medicina
Programa de Medicina
Investigación en salud
Bogotá D.C.
03 de octubre del 2018

**CHEMOTHERAPEUTIC COMPLICATIONS IN ADULT COLOMBIAN
PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN SAN
RAFAEL HOSPITAL: A DESCRIPTIVE STUDY.**

AUTORES

GABRIEL ALEXANDER QUIÑONES OSSA
gquinones@unbosque.edu.co

JULIAN STIVEN CASAS GONZÁLEZ
jcasasg@unbosque.edu.co

MARÍA ALEJANDRA PINEDA CASTAÑEDA
mapineda@unbosque.edu.co

“Trabajo de grado presentado como requisito
para optar al título de médico cirujano”

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad de Medicina
Programa de Medicina
Investigación en salud
Bogotá D.C.
03 de octubre de 2018



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

Por parte de los autores de este trabajo de investigación agradecemos a:

Al señor decano, Dr. Hugo Cárdenas, por su apoyo ante nuestras ideas de investigación.

Dr. Carlos Alberto Castro Vázquez, por su apoyo incondicional y aportes a este proyecto de investigación.

Dr. César Humberto Torres, por abrírnos las puertas al Hospital Universitario Clínica San Rafael junto con su apoyo para poder realizar nuestra investigación de la mejor manera.

Dr. José Camilo Álvarez, por su apoyo en el comité de ética e investigación y su asesoría en el desarrollo de esta investigación.

Departamento de Docencia e Investigación y al comité de Ética e investigación del Hospital Universitario Clínica San Rafael por la aprobación del protocolo que fue el primer paso para el desarrollo de este artículo.

Por último y más importante, queremos agradecer a la Universidad El Bosque por acogernos durante tantos años y enseñarnos a ser médicos integrales y apoyar esta investigación, incluso en el momento de necesitar un cupo en el hospital para poder empezar con todo el proceso que culminó siendo nuestro trabajo de grado.

Dedicatoria

A mi mamá Alexandra Ossa y mi abuela Amparo que han sido mi guía, apoyo incondicional, y sobre todo mi motor e inspiración para seguir adelante y superar las adversidades que se han presentado en mi camino, a mis tías Stella y Tata, y mi prima Valen, por haber sido cada una un ángel que ha alumbrado mi camino y fue mi apoyo, a mi papá Gabriel B. Quiñones por haberme inspirado en este camino de la medicina y apoyarme en tantos momentos, a mis amigos Alejandra Pineda y Julián Casas por su dedicación en este proyecto, a los “Fellows” Carlos Castro y Julián Cubillos que son como mis hermanos y me han acompañado en tantos momentos. Por último, quiero agradecer a mis maestros: Dra. Paola Peña quien me dio las bases y el impulso en este camino de la medicina y me ayudó a crecer y tener presentes mis raíces y ese amor a la carrera para siempre luchar y aprender, Dr. Wilson R. Bernal, Dr. Ricardo Nassar, Dr. Jorge Monroy, Dr. Mario Supelano y Dr. César H. Torres por haberme inspirado a ser tan bueno como ustedes, a mejorar y aprender cada día más para poder llegar a ser un gran médico y una gran persona el día de mañana. Muchas gracias por todo.

Gabriel Alexander Quiñones Ossa

A mis padres por ser mi permanente motivación, por haberme proporcionado la mejor educación tanto académica como personal y por su apoyo incondicional durante toda mi vida, todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos. A mis compañeros de tesis Gabriel y Julián por el gran desempeño y compromiso en nuestro trabajo. Muchas gracias.

María Alejandra Pineda Castañeda

Agradezco a todos mis compañeros de tesis por el apoyo, dedicación comprensión, y por la ayuda incondicional para sacar adelante un trabajo el cual requirió un esfuerzo mutuo que genero muchos conocimientos, habilidad del trabajo en grupo y experiencias que nos engrandecen como profesionales a futuro para poder lograr nuestras metas y ser excelentes personas con calidad humana.

Julián Stiven Casas González

Los autores del presente trabajo realizamos especial agradecimiento y dedicamos esta tesis al Dr. Carlos Alberto Castro Vázquez, por sus enseñanzas, apoyo y dedicación, por haber sido una luz e inspiración para nuestra carrera, porque más allá de una excelente investigación nos inspiró a seguir adelante, a luchar por nuestros sueños, a ser tan buenos como él y sobre todo por convertirse en un ser tan especial para cada uno de nosotros y plantar una semilla muy grande en nuestros corazones al igual que miles de recuerdos. Gracias por todo Dr. Castro.

Gabriel, Alejandra y Julián

Tabla de contenido

I. PRESENTACIÓN DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA	7
Formulación de la propuesta de investigación	7
Búsqueda de bibliografía	8
Elaboración del protocolo	9
Aprobación por Universidad El Bosque y Comité de ética	10
Elaboración de la base de datos	10
Recolección de información	11
Análisis estadístico	12
Redacción del artículo científico	13
II. ARTÍCULO PRODUCTO DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA	16
Title page	16
Acronyms and abbreviations	17
Abstract	18
Introduction	20
Materials and methods	20
Study design	20
Population	20
Measurements	20
Statistical analysis	21
Ethical considerations	21
Results	21
Discussion	22
Conclusions	24
Acknowledgments	24
Conflict of interests	24
Funding	24
References	25
III. ANEXO: PROTOCOLO DEL ESTUDIO	29

I. PRESENTACIÓN DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA

Formulación de la propuesta de investigación

Para contextualizar el surgimiento y desarrollo de la idea de investigación, iniciaremos esta narrativa mencionando que todo empezó como una idea vaga entre Carlos Alberto Castro Vásquez y Gabriel Alexander Quiñones Ossa, quienes se conocieron en bachillerato y se reencontraron en la carrera de medicina.

En 2016-2 se comentó sobre la posibilidad de crear un proceso de investigación que pudiese ser publicado en una revista indexada en bases de datos como PubMed; en 2017-1, Carlos era interno en el Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR), él junto a Gabriel crearon la idea de investigación, pensando en una patología que era de interés para ambos y que a pesar de ser una enfermedad que genera gran discomfort a nivel de la calidad de vida del paciente, ésta no había sido objeto de investigación integral a nivel nacional, lo cual promueve más la curiosidad y el interés en ella, se trata de las discrasias hematolinfoide, en este caso la leucemia linfoblástica aguda.

Con el objeto de desarrollar la idea, ambos acordaron formar un equipo cada uno con dos compañeros más, Carlos escogió a Carolina Maldonado (que en dicho momento se encontraba en noveno semestre) y a Julián Cubillos de octavo semestre; Gabriel escogió a Alejandra Pineda de sexto semestre y a Julián Casas de séptimo, para así formar un grupo de investigación que permitiera trabajar de forma óptima y poder desarrollar este grandioso proyecto.

Al cabo de una semana nos encontrábamos en nuestra primera reunión, ésta se llevó a cabo en la casa de Gabriel. Inicialmente acordamos formar parejas de trabajo con el propósito de efectuar de

manera más rápida la revisión bibliográfica que más adelante nos ayudaría a crear el protocolo del proyecto.

Al principio encontramos que era poca la información que lograba responder nuestras incógnitas, sin embargo, el avance bibliográfico en aquella ocasión fue muy importante; se encontraron resultados los cuales cabe resaltar como lo es que a nivel mundial el cáncer se encuentra dentro de las 5 primeras causas de muerte en donde la leucemia linfoblástica aguda se ubica en el puesto número diez y que en Colombia de 2007 - 2011 fallecieron más hombres que mujeres a causa del cáncer, además en la ciudad de Bogotá se reportaron 413 casos nuevos de los cuales 211 eran hombres y 212 mujeres de los cuales fallecieron 151 y 133 respectivamente¹.

Búsqueda de bibliografía

Nos reunimos todos los miembros el día 19 de abril de 2017 e ingresamos a la base de datos EMBASE los términos de búsqueda Acute Lymphoblastic Leukemia AND Cancer chemotherapy, con lo cual se obtuvieron 9.238 resultados, para minimizar el número de artículos se aplicaron filtros como drugs, diseases, age, human, clinical article y retrospective study, al final se filtraron 538 artículos, los cuales posteriormente fueron discriminados por título y abstract.

Como fuentes adicionales, seleccionamos textos que han tenido una trascendencia significativa en el estudio de los trastornos hematológicos, para eso, solicitamos la opinión de varios especialistas hematólogos que sugirieron la utilización de libros como: Williams - Hematology, DeVita - Principles and practice of oncology, Wintrobe's - Clinical hematology, Jesse Hall - Principles of critical care. Adicionalmente, acudimos a la información de guías de práctica clínica que

¹ Pardo C, Cendales R.. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011. Revista de la Facultad de Medicina Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2015. p. 148.

permitieran tener un acercamiento más clínico al análisis del manejo de esta enfermedad, por lo cual, nos basamos en guías que son usadas en el Hospital Universitario Clínica San Rafael para la toma de decisiones sobre el tratamiento de enfermedades neoplásicas del sistema hematológico como la leucemia, entre estas se encuentran: guías de práctica clínica de la ESMO, de neutropenia febril y del ministerio de salud sobre leucemia linfoblástica aguda.

Elaboración del protocolo

Se citaron a todos los miembros que iban a ser partícipes de la producción del artículo de investigación “Acute lymphoblastic leukemia in adult colombian patients: a descriptive study”, con el propósito de establecer metas y plazos de tiempo para cumplir las tareas que nos permitieran tener un protocolo completo y de calidad, ya que éste sería presentado ante la facultad de medicina de la universidad y su comité de investigación y ante el comité de ética e investigación del HUCSR.

El protocolo fue elaborado en diferentes sesiones que acontecieron entre mayo y junio del 2017, en donde de forma presencial y en base a la bibliografía anteriormente recolectada se establecieron la definición, antecedentes históricos, etiologías, fisiopatología, diferentes complicaciones y criterios de selección de los pacientes que se iban a tener en cuenta para la realización del estudio.

Por medio de la repartición de roles y tareas se fueron cumpliendo los objetivos estipulados en el cronograma y mediante ayudas tecnológicas como Google drive fue posible terminar con éxito el protocolo, cuyo formato se realizó según las instrucciones obtenidas del Hospital.

Aprobación por Universidad El Bosque y Comité de ética

El protocolo fue entregado en el Hospital Universitario Clínica San Rafael e igualmente en la universidad para que el proyecto fuese aprobado como trabajo de investigación.

En el HUCSR fuimos a sustentar el trabajo ante el comité de ética, en dicho encuentro se hicieron sugerencias y correcciones mínimas que fueron necesarias realizar para la aprobación del proyecto. Así mismo, fue imperante que el proyecto fuera aprobado en la Universidad El Bosque para poder dar inicio a esta investigación, lo cual sucedió sin ningún inconveniente.

Elaboración de la base de datos

Una vez aprobado el proyecto, se obtuvo la base de historias clínicas por parte del servicio de hematología del HUCSR. En este punto fue necesario hacer una revisión en la literatura que nos permitiera aclarar conceptos necesarios para discernir entre las historias clínicas aptas para nuestro estudio y las que no. Inicialmente fueron separadas las que cumplían con el diagnóstico de LLA, más adelante se fueron aplicando los otros criterios de selección mencionados en el protocolo, se tuvieron en cuenta diversas variables, las cuales fueron escogidas de acuerdo a la revisión bibliográfica y los puntos clave encontrados en las historias clínicas.

Como se mencionó anteriormente, fue necesario ahondar un poco más en la información que previamente habíamos obtenido, con el fin de conocer específicamente la historia natural de la enfermedad y de esta manera poder establecer las variables a tener en cuenta en la selección de la información del estudio. Se sugirieron varias opciones, las cuales fueron categorizadas según la información que proporcionaba cada historia clínica, esto con el fin de que cada variable pudiera ser respondida.

Luego de varios días de recolección de datos e incluso noches en el HUCSR recolectando historias, finalmente el día 31 de agosto se culminó el proceso de recopilación de datos.

Por otra parte, Gabriel Quiñones fue el encargado de organizar en una tabla de datos las historias clínicas que previamente habían sido obtenidos de la base de datos del servicio de hematología, permitiendo así, la posterior revisión de estas de una manera más organizada.

Fue necesario categorizar los tipos de respuesta de cada variable para que se facilitara el proceso de análisis estadístico. Para ello, las respuestas de las variables se categorizaron en 1 sí es “sí”, 2 sí es “no”, y 9999 si es “no hay dato”.

Recolección de información

Para la recolección de la información se utilizaron diversas herramientas, la primera y más importante fue la base de datos del servicio de hematología de HUCSR donde estaban registrados todos los pacientes del servicio, luego de esto nosotros revisamos mes a mes cada paciente registrado y su ingreso correspondiente para empezar a filtrar aquellos con diagnóstico establecido de Leucemia Linfoblástica Aguda de aquellos que presentaron otro tipo de patologías y posterior a eso con la lista que teníamos creamos nuestra propia base de datos donde se pondrían diversas variables para recolectar la mayor cantidad de datos de cada paciente y de paso registrar la información necesaria para establecer quiénes cumplían con los criterios de inclusión del estudio.

Las historias fueron obtenidas y registradas en un archivo de OpenOffice dónde basados en un cuadro de convenciones realizado por Gabriel Quiñones se establecieron datos como la fecha de ingreso, de evoluciones y la fecha del fin de la historia, entre otras.

Análisis estadístico

En este punto, luego de obtenidas todas las historias que cumplieran los criterios de inclusión y junto con la base de datos a llenar que ya había sido creada, se dividieron las historias para que todos los investigadores tuviesen un número de historias igual, sin tener en cuenta la longitud o brevedad de estas. Cada uno de los integrantes se basó en un cuadro de convenciones creado dónde se tenían en cuenta las variables de la tabla de excel y las instrucciones de diligenciamiento para de esta manera, poder estandarizar e interpretar de una manera más adecuada los datos obtenidos.

La base de datos fue revisada para comprobar la veracidad de la información y corregir posibles errores que hubiesen ocurrido durante la elaboración de esta, lo cual no sucedió.

El primer paso fue elaborar las dos tablas de resultados con los datos establecidos que íbamos a obtener del análisis estadístico. La primera tabla contiene la descripción general de la población y la segunda las complicaciones y desenlaces (Ver artículo).

Para diligenciar la información de las tablas, se procesó la base de datos en el software SPSS acorde al plan de análisis descrito en el protocolo.

Redacción del artículo científico

A lo largo del mes de junio y julio de 2017, se inicio la redacción del artículo, para ésta se asignaron tareas y *deadlines* a cada integrante con el mismo propósito de optimizar la redacción del artículo, las reuniones se hacían de forma presencial revisando los avances aproximadamente cada 8 días.

Poco a poco se fue avanzando en la redacción del artículo, fue necesario buscar en la literatura artículos que explicaran la forma correcta de redactar un artículo científico, con el propósito de hacer un trabajo que representará nuestro empeño y el interés que teníamos para que saliera bien. El proceso de redacción se hizo cada semana, donde los tres integrantes del proyecto asistían a reuniones con el tutor y se hacían correcciones y recomendaciones, hasta obtener el artículo que se presenta en la siguiente sección del trabajo de grado.

Por otra parte, debimos elegir la revista en donde queríamos que nuestro artículo fuera publicado, para lo cual tuvimos en cuenta varias cualidades y características:

- Objetivo del artículo
- Alcance o ámbito del artículo
- Indexación de la revista

Basándonos en los argumentos anteriores, decidimos redactar el artículo acorde a los requerimientos de la revista *American Journal of Hematology*.

El *American Journal of Hematology* proporciona una amplia cobertura de las características experimentales y clínicas de las enfermedades sanguíneas en humanos y así mismo en modelos

animales de las enfermedades humanas. La revista publica contribuciones originales de enfermedades hematológicas malignas y no malignas que alientan informes clínicos que describen nuevos enfoques terapéuticos para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades hematológicas, incluidos artículos originales de laboratorio y de investigación clínica, informes de investigación breves, reseñas críticas, entre otras.²

Es una prestigiosa revista que está indexada en más de 30 índices bibliográficos, entre los que se destacan bases de datos como MEDLINE/ PubMed (NLM), ProQuest Central, Embase, SCOPUS, entre otras. Además, ocupó el puesto 14 de 70 dentro de la clasificación de hematología en el *Journal Citation Reports*.

Por todo lo anterior, así como por el impacto internacional generado, la revista *American Journal of Hematology* tiene suficientes méritos para ser considerada la revista de elección para nuestro trabajo, no únicamente por su elevado estándar de calidad y por su gran reconocimiento a nivel internacional, sino también por su enfoque científico el cual corresponde a nuestro principal tema de investigación.

La redacción del artículo fue un proceso arduo que nos dejó muchas enseñanzas, por ejemplo:

- Title page: Nuestro primer reto en la redacción de la hoja de presentación fue encontrar un título que fuera llamativo y que lograra describir brevemente de qué se trataba el artículo, finalmente lo logramos. Para escoger el orden de los autores, decidimos

² Brugnara, C (2018). American Journal of Hematology. Wiley Periodicals, Inc: Wiley Online Library. ([http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1096_8652/homepage/ProductInformation.html](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1096_8652/homepage/ProductInformation.html)).

conjuntamente poner a Gabriel Quiñones como autor principal teniendo en cuenta que él fue quien tuvo la idea de la realización del proyecto y vinculó a Alejandra y a Julián al mismo.

- Resumen: Se nos facilitó mucho redactar el resumen pues una gran parte de éste ya la habíamos realizado en el protocolo, teniendo en cuenta que se trataba de la misma información y solo debíamos ajustar para obtener el resumen.

- Resultados: Consideramos que fue el mayor reto que tuvimos en la redacción del artículo, pues la población de estudio no fue suficiente para todos los análisis estadísticos que hubiéramos deseado, por lo que la significancia estadística no puede ser calculada; sin embargo, el objetivo se logró, el cual era describir las principales complicaciones que sufrían los pacientes adultos por el tratamiento de LLA.

- Referencias: Para el protocolo y el artículo usamos la herramienta Refworks, que permitió ajustar la presentación de la bibliografía acorde a las exigencias de la revista, requiriendo sólo algunos ajustes manuales (colocar negrillas).

II. ARTÍCULO PRODUCTO DEL PROCESO DE INVESTIGACIÓN FORMATIVA

Title page

Title: Chemotherapeutic complications in adult Colombian patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in San Rafael Hospital: A descriptive study.

Running head: Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult Patients

Author:

Gabriel Alexander Quiñones Ossa ¹, María Alejandra Pineda ¹, Julián Stiven Casas ¹

¹ Estudiantes Medicina. Facultad de medicina. Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia

Corresponding author.

Gabriel Quiñones, carrera 9 # 131 A - 02, Bogotá D.C., Colombia (+57) 312 326 7691,
gabriel.quinones.ossa@gmail.com

Declaration of authorship

Gabriel Alexander Quiñones Ossa: conception and study design, collection, analysis and data interpretation, writing of the manuscript.

Maria Alejandra Pineda: conception and study design, collection, analysis and data interpretation, writing of the manuscript.

Julián Stiven Casas: conception and study design, collection, analysis and data interpretation, writing of the manuscript.

Acronyms and abbreviations

ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia.

CALGB 9111: Cancer and Leukemia Group B study 9111.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

FRALLE-93: French group for childhood ALL-93

GRAAL 2003: Group for Research on Adult Lymphoblastic Leukemia 2003.

Hyper-CVAD: Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone.

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.

POMP: Purinethol, Oncovin, Methotrexate and Prednisone.

SD: Standard deviation.

CHEMOTHERAPEUTIC COMPLICATIONS IN ADULT COLOMBIAN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN SAN RAFAEL HOSPITAL: A DESCRIPTIVE STUDY.

Abstract

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a neoplasm with variable prognosis and multiple complications; prognosis varies according to multiple factors, one of them are related with chemotherapeutic treatment.

Objective: to describe the complications presented in patients diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia that received chemotherapy treatment in San Rafael Hospital.

Materials and methods: a retrospective analysis was made from clinical records of adult patients diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia admitted to hospitalization with some of their demographic variables and clinical outcomes described between the years of 2016 and 2017.

Results: 116 patients were included having hematological malignancies, 24 (20.6%) had Acute Lymphoblastic Leukemia. The majority had B cells precursor ALL (79.2%), 86.4% were in the chemotherapy induction phase, 86.5% developed febrile neutropenia, 37.5% had tumor lysis syndrome, 58.3% developed infectious complications, and 45.8% died.

Conclusions: bloodborne and respiratory tract infections were the most common sources of infection contributed by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* as causative agents. Also, the most frequent complication was febrile neutropenia. The first cause of death were infections complicated by sepsis, however, only one-third of the patients had a microbial isolation.

Keywords: Antineoplastic Agents, Febrile Neutropenia, Tumor Lysis Syndrome, Bacterial Infections, Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma.

COMPLICACIONES QUIMIOTERAPÉUTICAS EN PACIENTES ADULTOS COLOMBIANOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL SAN RAFAEL: UN ESTUDIO DESCRIPTIVO.

Resumen

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia hematolinfoide con pronóstico variable y múltiples complicaciones; el pronóstico varía de acuerdo a múltiples factores, uno de estos está relacionado con el tratamiento quimioterapéutico.

Objetivo: Describir las complicaciones presentadas en pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento quimioterapéutico en el Hospital San Rafael.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), teniendo en cuenta variables clínicas, paraclínicas y demográficas durante los años 2016 y 2017.

Resultados: Se incluyeron 116 pacientes con neoplasias hematológicas, 24 (20,6%) cursaron con LLA. Siendo en su mayoría LLA de tipo precursores de células B (79.2%). 86.4% pacientes estaban en fase de inducción a la quimioterapia, 86.5% presentaron neutropenia febril, 37.5% desarrollaron síndrome de lisis tumoral, 58.3% presentaron complicaciones infecciosas, y 45.8% fallecieron.

Conclusiones: Las infecciones de torrente sanguíneo y de vías respiratorias fueron los focos infecciosos más comunes por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* como agentes causales. Adicionalmente, la complicación más frecuente fue la neutropenia febril. La primera causa de muerte fue atribuida a infecciones complicadas por sepsis, sin embargo, sólo en un tercio de los pacientes se obtuvo aislamiento microbiológico.

Palabras clave: Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras, Antineoplásicos, complicaciones, Neutropenia Febril, Síndrome de Lisis Tumoral, Infecciones Bacterianas.

CHEMOTHERAPEUTIC COMPLICATIONS IN ADULT COLOMBIAN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN SAN RAFAEL HOSPITAL: A DESCRIPTIVE STUDY.

Introduction

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is a hematological neoplasm of lymphoid cells (1). It corresponds to the tenth-leading cause of cancer mortality worldwide, responsible for 8.5% of deaths in Latin America (2). In Colombia, 1,610 deaths were attributed to ALL from 2007 to 2011(3). The mortality and complications are highest in the adult population compared to the pediatric one (4,5). The investigation about ALL is specially focused in the pediatric population due to its incidence (6,7), this situation suggests that the investigation in the adult population is scarce regarding to the infantile one. Consequently, there is a lack of information about the complications of the disease and the complications associated to chemotherapeutic treatment presented in the Colombian adult population suffering from this entity (3).

Considering that the chemotherapeutic treatment and the disease by itself leads to unpleasant adversities for the patient (6,7), describe the complications (tumor lysis syndrome, febrile neutropenia, sepsis), intensive care unit (ICU) admission, outcomes and death cause in adult patients diagnosed with ALL could improve care and thus mitigate mortality, aiming for a better quality of life in this group of patients. For this reason, the objective of this study is to describe the chemotherapeutic treatment complications presented in adult colombian patients diagnosed with ALL admitted to San Rafael Hospital in Bogotá, Colombia.

Materials and methods

Study design

A cross-sectional study was made, which included men and women 18 years or older admitted between August 1st, 2016 to August 31th, 2017 at San Rafael Hospital in Bogotá, Colombia and diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia. The data was collected from clinical records of patients registered in its hematology group database.

Population

Included were individuals from both sexes, 18 years or older with confirmed diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia through biopsy (bone marrow, lymph node biopsy) and immunohistochemical analysis. The sampling method was non-probabilistic, involving all the patients admitted to the hospital during a period of 13 months.

Exclusion criteria were applied to patients with insufficient information in their clinical records, those who died before having an immunohistochemically diagnosis, and ones who did not develop any complications at the time of admission and during the period in which they were hospitalized.

Measurements

The measures made during the study were provided by the information in clinical records. Demographic variables such as sex and age were considered. Additionally, all the variables regarding diagnosis and subtype of ALL by

immunohistochemistry, initiation of chemotherapeutic regimen, the specific regimen, and treatment phase were also described. Regarding the complications presented in this group of patients, a description was made corresponding to Febrile neutropenia (with its suspected infectious foci), tumor lysis syndrome and cytopenia, other than neutropenia. Other complications included were those attributed to infectious processes complicated by sepsis (defined by SEPSIS III criteria).

When outcomes were observed, we focused on ICU admission, cause for ICU admission, vital status at the end of the study and if there existed a fatal outcome, there was also a description of the attributed cause of death.

Statistical analysis

Percentages and frequencies were used for description of qualitative variables. Statistical mean, standard deviation (SD), median, and extreme values were applied to quantitative variables. Individuals analyzed were those diagnosed with Acute Lymphoblastic Leukemia and complications presented during their hospitalization. They were categorized by ALL subtype and their respective complications. The statistical analysis was achieved using SPSS software 21st version with acquired license of Universidad El Bosque.

Ethical considerations

The study approval was given by the Research Ethics Committee of the San Rafael Clinical University Hospital, during the session of August 30, 2017, considering that the development of the study was based on the principles established in the Declaration of Helsinki and the guidelines of Resolution 8430 of 1993 of the Colombian Ministry of Health.

The Research Ethics Committee of the San Rafael Hospital gave its approval under the condition of guaranteeing the security and confidentiality of the information confined to the investigators, considering the benefits derived in the academic and clinical aspects. All the authors of the study attest that this condition was fulfilled.

Results

A total of 116 patients with hematological neoplasms were admitted to San Rafael Hospital between August 1st, 2016 to August 31st of 2017. 24 patients (20.6%) were diagnosed with ALL with an equal proportion between sexes, with an average age of 34.08 years (SD 15.3) (table 1). There was also a description of compromise in the Central Nervous System (CNS) by the tumor burden with only 4 patients (16.7%) having blast cells on cerebrospinal fluid when a lumbar puncture was made and accompanied by a flow cytometry (table 1).

From the twenty-four patients included in the study, twenty-one patients (87.5%) received a chemotherapeutic regimen. Three patients did not receive it because two rejected the treatment and one did not receive it because there was consensus between the patient, his family, and the treating physicians to start palliative treatment in an outpatient context. Additionally, a description by the chemotherapeutic regimen was made with a distribution of ten patients receiving GRAAL-2003 (41.7%) and another four treatments. A secondary description regarding the treatment phase

was made with nineteen cases (86.4%) corresponding to induction treatment. (table 1).

The population was divided by ALL subtype (defined by immunophenotyping); Pre- B cell ALL was the most frequent with nineteen cases (79.1%) followed by early-T cell ALL with two cases (8.3%). Combined were the two less common subtypes, early pre-B cell ALL and mature B-cell with two cases (8.3%) (table 1).

The complications presented in patients with ALL during the study were febrile neutropenia in 87.5% of patients, tumor lysis syndrome in 37.5%, concomitant anemia and thrombocytopenia accounting for 70.8%, infection complicated by sepsis in 33% and admission to ICU in 20.8% of patients (table 2).

The mean time to develop febrile neutropenia was 18.2 days (SD 20.9). In those patients who developed febrile neutropenia, fourteen (58.3%) had a suspicious or confirmed infectious focus. Bloodborne (28.6%) and respiratory tract infections (21.4%) were the two most common infectious foci described in patients with this complication (table 2).

When an infectious focus was detected, there were eight patients (33.3%) in whom was isolated a bacterial causative agent. *Staphylococcus epidermidis* and *Klebsiella pneumoniae* were the most frequent ones, accounting for 50% of cases. It is worth noting that there was one pregnant patient diagnosed with febrile neutropenia and urinary tract infection with two simultaneously isolated agents in her urine culture (*Enterobacter cloacae* and *Klebsiella pneumoniae*) (table 2).

Regarding the admission to ICU, there were three causes: septic shock (50%), risk of respiratory failure secondary to neurological impairment (25%), and febrile neutropenia in a pregnant patient (25%) (table 2).

Almost half of the patients included in the study (45.8%) had a fatal outcome at the end of the study. The most frequent attributed cause of death was septic shock (60%) followed by cardiac arrest (30%) and multiple organic failure (10%) without an infectious origin, suspected or demonstrated (table 2).

Discussion

All the information provided in this study has significant value concerning the complications present in patients diagnosed with hematological malignancies. It is also the first study known to date describing the complications in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia at the San Rafael Hospital in Colombia.. In this study, patients diagnosed with ALL had a considerable number of complications, most of them attributed to febrile neutropenia, in which case at least one infectious focus was suspected in the clinical records of patients. From those infectious foci, bloodborne and respiratory tract infections were the most common sources of infection with a special role contributed by *Enterobacter cloacae* and *Staphylococcus epidermidis*. In some of the patients (n=8) with an infectious complication, sepsis was present as a following event. It is noteworthy that 50% of ICU admissions were due to septic shock. There were also other complications described, such as tumor lysis syndrome and cytopenia other than

neutropenia (anemia/thrombocytopenia).

One of the major impacts from our results of the study was the high frequency of febrile neutropenia episodes and infectious complications, that in a significant number of cases led the patients to unfavorable outcomes, such as multiorgan failure and death. Because of this, the clinicians should always have in mind these complications at the moment when they confront a patient with hematological malignancies receiving, or about to start, a chemotherapeutic regimen.

When our results were compared to the findings described in the study of Enciso et. al, most of its patients were men (62,5%), and the most common subtype of ALL was the Pre-B cell immunophenotyping, findings that were similar to ours. However, regarding the chemotherapeutic regimen used, Hyper-CVAD was the most common among its patients (8). In a Mexican Study about Infectious Complications in ALL, Hyper-CVAD was also the most common regimen used (13) and GRAAL 2003 was the most frequent scheme used in our patients.

The infectious complications present in neutropenic patients are well described in medical literature (9) and when our findings are correlated with other studies, there is a concordance where the first cause of death of this group of patients is infections complicated by sepsis, just like the findings of Nachman et.al, where approximately 66% of deaths were attributed to sepsis (10,11). Furthermore, the most common cause of infection in our study was bloodborne-related, which is an important finding to promote and develop future studies regarding the predisposing factors in developing bloodborne infections in patients diagnosed with ALL.

In an Australian study made by Dix et.al, the reported infection incidence was 21%. When a confirmed infectious focus was determined, the first cause of infection was bloodborne related (12). Although in a Mexican retrospective observational study made by Zapata and collaborators, the first cause of infection was pneumonia in 47 out of 70 patients(13).

The limitations found in this study are the ones related to a descriptive study where it cannot establish a clear relationship between the presence of a specified factor and the development of certain disease or complication. It was also unable to provide homogeneous information about some demographics, as well as occupational and nutritional data from patients included in the study. Also, even if this is not a common disease in adult population, we made a one year study in one hospital, and the results were up to a total of 24 patients, maybe for future research it will be better to include more hospitals in order to get a bigger population with the disease in order to make a bigger analysis and maybe extrapolate the results and be able to develop bigger researches. For future investigations we suggest to keep evaluating the adverse effects in each chemotherapeutic regimen used in the adult population with this disease in order to improve the patients outcome and treatments.

Conclusions

The most frequent complication found in this group of patients was febrile neutropenia, and in most of the cases there was an identified source of infection, yet only one third of patients had an etiologic agent identification. There is a need to develop more studies focusing on the early identification of possible infectious complications with the objective of getting a favorable impact on outcomes present in this group of patients.

Acknowledgments

To David Castro for help with general editing. To San Rafael Hospital and Hematology department for the access to patient records. To Hugo Cárdenas M.D. dean from medicine faculty of El Bosque University for his support in developing this investigation.

Conflict of interests

There are no relevant conflicts of interest to declare.

Funding

For the financing of the research project funds were received from: Álvarez J. and Torres C. received salary from the San Rafael Clinical University Hospital, Díaz G. received salaries from the El Bosque University. The other authors contributed as research students.

References

1. Larson RA. Acute Lymphoblastic Leukemia. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, Caligiuri MA, editores. Williams Hematology. Novena edición. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. P. 1505-20.
2. Stewart BW, Wild CP, editores. World cancer report 2014. Lyon(FR): World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer; 2014. p. 495.
3. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de Cáncer en Colombia, 2007-2011. Bogotá (CO): Instituto Nacional de Cancerología; 2015. Tabla 101. Leucemia incidencia, mortalidad y prevalencia según departamentos, hombres, Colombia, 2007-2011; p.138.
4. Pulte D, Jansen L, Gondos A, Katalinic A, Barnes B, Rensing M, Holleczeck B, Eberle A, Brenner H, the GEKID Cancer Survival Working Group. Survival of adult with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. PLoS One. 2014 Jan 27 2014;9(1): e85554. doi:10.1371/journal.pone.0085554.
5. Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. Am J Hematol. Am J Hematol. 2009 Dec;84(12):830-41. doi: 10.1002/ajh.21547.
6. Ching-Hon P, Yang J, Bhakta N, Rodriguez G. Global efforts toward the cure of childhood acute lymphoblastic leukemia. Lancet Child Adolesc Health. 2018 June; 2(6):440-54. doi: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30066-X)
7. Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children?. Blood. 2018; 132(4):351-61. Doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-778530>
8. Enciso LJ, Carren JA, Suárez ML, Bermúdez CD, Arango M, Samudio I, Vélez J, Alcalá S. Tratamiento de rescate de leucemia aguda refractaria o en recaída con el régimen IDA-FLAG: experiencia en la rutina de los servicios. Rev Colomb Cancerol. 2014;18(2):53-61. doi:10.1016/j.rccan.2014.04.00.
9. Cohen J, Drage S. How I manage haematology patients with septic shock. Br J Haematol. 2011; 152, 380–391. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08550.x
10. Nachman J, Mei K, Hunger S, Heerema N, Gaynon P, Hastings C, et al. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive post induction treatment: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol. 2009;27(31):5189-94. doi:10.1200/JCO.2008.20.8959.
11. Tracey MC, Carter JM. Ethnicity Variables in the Incidence Rates of Leukemias in New Zealand Populations: Implications for Stem-Cell Transplantation. Am J Hematol. 2005; 79(2):114-118. doi: 10.1002/ajh.20355.
12. Dix CH, Yeung DT, Rule ML, Ma DD. Essential, but at what risk? A prospective study on central venous access in patients with haematological malignancies. Intern Med J. 2011;42(8):901-6. doi:10.1111/j.1445-5994.2011.02596.x.
13. Zapata NP, Torres JC, Espinoza R, Cervera E. Infectious Complications in Acute Leukemia, Experience in a Public Institution in Mexico. Blood. 2015; 126(23):4902. Available at: <https://goo.gl/6AxeR>.

Supplements

Table 1. General description of the patients with Acute Lymphoblastic Leukemia

	Men n=12 (50%)	Women n=12 (50%)	Total n=24 (100%)
Age			
Mean (SD)	31.7 (15.01)	36.5 (15.9)	34.08 (15.3)
Median (min. max)	27 (19-68)	36.5 (18-65)	29 (18-68)
Subtypes of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)			
Early precursors B-cells	0	1 (8.3)	1 (4.2%)
Pre-B-cells	8 (66.7)	11 (91.7)	19 (79.2%)
Mature B cells	1 (8.3)	0	1 (4.2%)
Medullary/Mature B-cells	1 (8.3)	0	1 (4.2%)
Early T-cells	2 (16.7)	0	2 (8.2%)
CNS compromise.			
Yes	3 (25)	1 (8.3)	4 (16.7%)
Hospitalization days			
Mean(SD)	54.5 (26.2)	30.8 (14.3)	42.6 (23.9)
Median (Min-Max)	42 (30-92)	34.5 (6-56)	37 (6-92)
ECOG			
0	9 (75)	9 (75)	18 (75%)
1	2 (16.7)	3 (25)	5 (20.8%)
4	1 (8.3)	0	1 (4.2%)
Intrahospital chemotherapy			
Yes	11 (91.7)	10 (83.3)	21 (87.5%)
Chemotherapeutic regimen			
GRAAL 2003	8 (66.7)	2 (16.7)	10 (41.7%)
FRALLE 93	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (12.5%)
Hyper-CVAD	1 (8.3)	5 (41.7)	6 (25%)
POMP	2 (16.7)	0	2 (8.3%)
CALGB 9111	0	1 (8.3)	1 (4.2%)
Not treatment (patient denied the procedure)	0	2 (16.7)	2 (8.3%)
Treatment phase			
Induction	9 (75)	10 (100)	19 (86.4%)
Maintenance	1 (8.3)	0	1 (4.5%)
Relapse	1 (8.3)	0	1 (4.5%)
All refractory to treatment	1 (8.3)	0	1 (4.5%)
ALL: Acute Lymphoblastic Leukemia; CALGB 9111: Cancer and Leukemia Group B study 9111; CNS: Central Nervous System; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FRALLE-93: French group for childhood ALL-93; GRAAL 2003: Group for Research on Adult Lymphoblastic Leukemia 2003; Hyper-CVAD: Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone; Min-Max: Minimum – Maximum; POMP: Purinethol, Oncovin, Methotrexate and Prednisone; SD: Standard Deviation.			

Table 2. Complications and Outcomes			
	Pre B-cell n=19 (79.16%)	Other ALL subtypes n=5 (20.83%)	Total n=24
Risk for complication associated with febrile neutropenia			
High	8 (44.4)	0	8 (34.8%)
Medium	2 (11.1)	0	2 (8.7%)
Low	8 (44.4)	5(100)	13 (56.5%)
Febrile neutropenia			
Yes	16 (84.2)	5(100)	21 (87.5%)
Suspected or confirmed source of infection			
Yes	11 (57.9)	3(60)	14 (58.3%)
Source of infection			
-Respiratory tract (Including upper airway and lungs)	2 (18.2)	1 (33.3)	3 (21.4%)
-Digestive tract	2 (18.2)	0	2 (14.3%)
-Central nervous system	1 (9.1)	1(33.3)	2 (14.3%)
-Skin and soft tissue	2 (18.2)	0	2 (14.3%)
-Urinary tract	1* (9.1)	0	1 (7.1%)
-Bloodborne infection	3 (27.3)	1 (33.3)	4 (28.6%)
Microbial sample isolation (Hemoculture and Urine-culture)			
Yes	6 (31.6)	2 (40)	8 (33.3%)
Causative bacterial agent			
-Enterobacter cloacae	0	1 (50)	1 (12.5%)
-Escherichia coli	1 (16.7)	1(50)	2 (25%)
-Klebsiella pneumoniae	2 (33.3)	0	2 (25%)
-Staphylococcus epidermidis	1 (16.7)	0	1 (12.5%)
-Bacillus cereus	1 (16.7)	0	1 (12.5%)
-Multiple isolation agents at urine culture (<i>E. cloacae. K. pneumoniae</i>)	1 (16.7)	0	1 (12.5%)
Development of febrile neutropenia after the chemotherapy (Measured by average days).			
Mean (SD)	18.8 (23.6)	12.5 (2.1)	18.2 (20.9)
Tumor lysis syndrome			
Yes	7 (36.8)	2(40)	9 (37.5%)

Cytopenias other than neutropenia			
Anemia	1 (5.3)	2 (40)	3 (12.5%)
Thrombocytopenia	3 (15.8)	1 (20)	4 (16.7%)
Both	15 (78.9)	2(40)	17 (70.8%)
Sepsis development			
Yes	6 (31.6)	2(30)	8 (33.3%)
ICU admission			
Yes	4 (21.1)	1	5 (20.8%)
Cause of ICU admission			
Septic Shock	1 (33.3)	1 (100)	2 (50%)
Risk of respiratory failure secondary to neurological impairment	1 (33.3)	0	1 (25%)
Febrile Neutropenia during pregnancy	1 (33.3)	0	1 (25%)
Outcome			
Alive	10 (52.6)	3 (75)	13 (54.2%)
Assigned cause of death			
Septic shock	4 (50)	2 (100)	6 (60%)
Cardiac arrest	3 (37.53)	0	3 (30%)
Multiple organic failure (Different from infectious etiology)	1 (12.5)	0	1 (10%)
<i>ICU: intensive care unit; SD: standard deviation.</i>			

III. ANEXO: PROTOCOLO DEL ESTUDIO