



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**ETIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO Y
DESENLACES CLÍNICOS DE LA INSUFICIENCIA
RESPIRATORIA AGUDA EN PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA EN TRATAMIENTO DE
INDUCCIÓN.**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. JORGE ADRIÁN NÚÑEZ ZUNO**

**TUTOR DE TESIS
DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO
OCTUBRE 2021**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS: Etiología, factores de riesgo y desenlaces clínicos de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con leucemia aguda en tratamiento de inducción.

PRESENTA: DR. JORGE ADRIÁN NÚÑEZ ZUNO



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
Director de Enseñanza
Subdirector de Servicios Médicos
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. ALFONSO GULLÍAS HERRERO
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ
Tutor de Tesis
Departamento de Hematología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Índice

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Planteamiento del problema.....	5
Justificación.....	7
Pregunta de investigación	7
Hipótesis	7
Objetivos	8
Pacientes y métodos.....	8
Resultados	10
Discusión.....	15
Conclusiones.....	19
Referencias	20

Resumen

Título: Etiología, factores de riesgo y desenlaces clínicos de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en pacientes con Leucemia Aguda en tratamiento de inducción.

Introducción: en México la mortalidad de las leucemias agudas en inducción persiste elevada. La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) contribuye significativamente a esta cifra. El ingreso a terapia intensiva (UTI) y la mortalidad superan el 40%.

Objetivos: Describir la etiología, factores de riesgo y desenlaces relacionas con el desarrollo de IRA en pacientes con leucemia aguda en inducción.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, en pacientes con leucemias agudas que recibieron quimioterapia de inducción entre 2015 y 2020 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Resultados: Se analizaron 188 pacientes con leucemias agudas, el 54.3% (n=102) correspondió a LLA, 30.3% (n=57) a LMA y 15.4% (n=29) a LPA. La mediana de edad fue 36.5 años. El 16% de la muestra desarrolló IRA (n=30), la mediana de edad fue 47.5 años. El grupo AYA fue menor en la población con IRA 36.7% vs 58.2% (p=.044*). No se observaron diferencias entre las comorbilidades por el índice de Charlson. La LMA fue más frecuente con 50% (p=0.16*). En 83.3% (n=25) se identificó una etiología específica. En 28% (n=7) se identificó más de una causa, infección e insuficiencia cardíaca fue la combinación más frecuente. Las infecciones predominaron con 66.7% (n=20), las causas no infecciosas representaron el 43.4%, la insuficiencia cardíaca fue la mayor con 26.7% (n=8). En 16.7% (n=5) no fue posible determinar la causa. El 90% (n=27) recibió antibióticos inicialmente. El 76.7% (n=23) ingresó a terapia intensiva. El 95.7% (n=22) requirió ventilación mecánica. La mortalidad en UTI fue de 73% (n=17), 26.1% (n=6) falleció en las primeras 24hrs. La mortalidad temprana (a 60 días) fue mayor en la población con IRA 63.3% vs. 12.6% (p < .001). La mortalidad por etiología fue: infecciones 65%, ICC 75%, no identificada 80%. Se identificaron como factores de riesgo para IRA: edad >39 años, LMA, fiebre, leucocitos $>30 \times 10^3$, DHL >2 LSN, albúmina <3.5 g/dl y lesión renal aguda.

Conclusiones: La IRA ocurre en 16% de las leucemias agudas, la mortalidad alcanza el 63%. Las causas infecciosas son las más frecuentes, más de un tercio de los casos corresponde a otras etiologías. Se requieren mayores esfuerzos para diseñar abordajes eficientes y seguros que impacten en el tratamiento y desenlaces de este grupo de pacientes.

Título

Etiología, factores de riesgo y desenlaces clínicos de la Insuficiencia Respiratoria Aguda en pacientes con Leucemia Aguda en tratamiento de inducción.

Introducción

En nuestro medio la mortalidad de las leucemias agudas en la fase de inducción persiste elevada debido a contratiempos y limitaciones en el acceso a pruebas diagnósticas adecuadas, dificultades en el acceso a tratamiento y manejo de las complicaciones asociadas. La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) contribuye significativamente a esta cifra, ocurre hasta en el 50% de los pacientes con malignidades hematológicas. A pesar de los avances, el requerimiento de ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI) y la mortalidad superan el 40%.

Evidencia de grupos multidisciplinarios ha demostrado que el estudio sistematizado de acuerdo a la enfermedad de base, las características de la falla respiratoria y estudios de imagen permite un diagnóstico y tratamiento oportuno en gran parte de los casos. En México no se han publicado trabajos que describan las causas o los desenlaces relacionados con el desarrollo de IRA en este grupo de pacientes. La escasa información disponible impide la aplicación de estrategias personalizadas de diagnóstico y tratamiento. La caracterización de esta condición y la cuantificación de su impacto podrían permitir la generación de mejores estrategias de atención.

Planteamiento del problema

De acuerdo con los datos de Globocan [1], en el año 2020 las leucemias representaron 2.7% del total de nuevos casos de cáncer en México. Entre estas, las leucemias agudas tienen un impacto sustancial debido a una alta mortalidad y requerimiento asistencial. En comparación con los países desarrollados, los países en vías de desarrollo muestran una edad de presentación menor, 47 años en el caso de la leucemia mieloide aguda (LMA) comparado con los 65 años descritos en las grandes series de Estados Unidos. Por su parte la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se presenta con una frecuencia mayor en adultos [2, 3].

La fase de inducción consiste en la administración de dosis altas de quimioterapia con la finalidad de eliminar las células malignas, requiriendo de varias semanas de

tratamiento intrahospitalario. Esta fase en particular presenta una mortalidad significativa debido al desarrollo de complicaciones como el síndrome de lisis tumoral, infecciones y coagulopatía. Sin embargo, los avances en el manejo han permitido tasas de mortalidad menores a 5% en países desarrollados [4]. En nuestro medio la mortalidad en fase de inducción persiste elevada (13.9-18.9%) debido a limitaciones en el acceso a pruebas diagnósticas adecuadas y dificultades en el acceso a tratamiento [2, 5].

La IRA definida como la incapacidad del sistema respiratorio para mantener el intercambio de gases por fallo en uno o más de sus componentes ocurre hasta en el 50% de los pacientes con malignidades hematológicas [6, 7]. Se han descrito múltiples factores relacionados con mayor mortalidad entre ellos: estado funcional, edad >60 años, disfunción orgánica, requerimiento de ventilación mecánica, ingreso tardío a UTI, presencia de infección fúngica y etiología desconocida. A pesar de un tratamiento óptimo, la necesidad de ingreso a UTI y la mortalidad superan el 40% [6, 8, 9]. Especialmente en el grupo de leucemias agudas el estado de inmunosupresión, la estancia hospitalaria prolongada, las complicaciones relacionadas al tratamiento y la presencia de comorbilidades condicionan una gran variedad de diagnósticos diferenciales: neumonías bacterianas, virales, fúngicas, insuficiencia cardíaca, tromboembolia pulmonar, hemorragia alveolar difusa, lesión pulmonar asociada a transfusión, infiltrados pulmonares por citarabina, leucostasis, proteinosis alveolar, infiltración leucémica [10, 11, 12].

El estudio sistematizado considerando los días de evolución, el tipo de inmunosupresión, los tratamientos implementados, las características de la falla respiratoria y los estudios de imagen permite un diagnóstico y tratamiento oportuno en gran parte de los casos. Sin embargo, el rendimiento de las pruebas diagnósticas puede ser inferior en esta población y su realización se encuentra limitada por la presencia de contraindicaciones. A pesar de un abordaje óptimo hasta 15% de los pacientes carece de diagnóstico, esta situación se asocia a mayor mortalidad [13, 14].

Hasta el momento la evidencia en esta área es limitada, en México no se han publicado trabajos que describan las etiologías o los desenlaces relacionados con el desarrollo de IRA en los pacientes con leucemias agudas. Por otro lado, no existe

evidencia sobre el rendimiento de las pruebas diagnósticas en este contexto. Establecer protocolos de estudio que integren pruebas eficientes, menos invasivas y seguras es una parte fundamental en la atención integral de estos pacientes.

La información derivada de este estudio podrá caracterizar la etiología, los factores relacionados con el desarrollo de IRA y definir sus desenlaces. La descripción de estos factores es fundamental para la creación de algoritmos diagnósticos basados en la experiencia local, integrando datos clínicos, estudios de imagen, hallazgos laboratoriales y la experiencia del equipo tratante. Asimismo justificaría el establecimiento de tratamientos empíricos en situaciones clínicas particulares o en aquellas situaciones donde las pruebas diagnósticas no puedan llevarse a cabo por alguna contraindicación.

Justificación

La IRA condiciona una mayor morbimortalidad en los pacientes con leucemias agudas, existe una gran variedad de etiologías cuyos tratamientos difieren entre sí. No existe evidencia de que las causas identificadas o los resultados observados en países desarrollados sean reproducibles en nuestra población. Tomando en consideración los desenlaces de esta condición en otras series es importante esclarecer el impacto en nuestra población. El análisis de estos datos podría permitir diseñar estrategias de manejo individualizado.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las etiologías y qué desenlaces condiciona el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda en los pacientes con leucemia aguda durante el tratamiento de inducción?

Hipótesis

Las infecciones pulmonares son la principal causa de IRA en leucemias en inducción, el desarrollo de IRA se asocia con mayor mortalidad.

Objetivos

Objetivo general: describir la etiología de la insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con leucemia aguda en fase de inducción.

Objetivos secundarios:

1. Describir los desenlaces relacionados con el desarrollo de IRA durante la fase de inducción y su relación con la etiología, incluyendo mortalidad, necesidad de ingreso a UTI, requerimiento de ventilación mecánica invasiva.
2. Identificar factores de riesgo para el desarrollo de IRA en pacientes con leucemias agudas.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional no experimental en los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide y leucemia linfoblástica aguda que hayan recibido quimioterapia de inducción entre enero de 2015 y marzo de 2020 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ). Los criterios de inclusión se desglosan más adelante.

Del expediente clínico físico y electrónico se recolectaron datos epidemiológicos y demográficos (edad, sexo, comorbilidades, medicamentos). Se recabaron datos clínicos en relación al diagnóstico y evolución de su enfermedad, así como del desarrollo de insuficiencia respiratoria. Se calculó la escala de Charlson [15] en relación a las comorbilidades y el ECOG [16] para determinar la funcionalidad. Se calcularon escalas de gravedad (APACHE II [17], SOFA [18]) al ingreso a UTI, se obtuvieron características específicas de manejo (dispositivo de oxigenoterapia, uso de soporte ventilatorio, transfusiones, tratamiento antibiótico y otras terapias acorde a situaciones específicas) y se obtuvieron estudios de laboratorio (biometría hemática, creatinina, BNP, ferritina, PCR, albúmina, gasometría arterial, etc.). Asimismo se revisaron los resultados de estudios microbiológicos y otros métodos diagnósticos específicos como radiografías, tomografía axial computarizada (TAC), hemocultivos, cultivo de expectoración, cultivo de aspirado endotraqueal, hisopado nasal para virus respiratorios, galactomanano, lavado broncoalveolar, ecocardiograma, biopsia

pulmonar. De acuerdo a los resultados de los estudios y lo descrito en las notas médicas la etiología de la IRA se dividió en las siguientes categorías: infecciones, insuficiencia cardíaca (ICC), síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) [19], sobrecarga circulatoria por transfusión (TACO) [20], otras y no determinadas. Finalmente se recolectó la causa y sitio de defunción.

Criterios de inclusión

- Pacientes con edad ≥ 18 años, con diagnóstico de leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda de acuerdo a la clasificación de la OMS edición 2016 [21].
- Confirmación diagnóstica por citometría de flujo.
- Haber recibido quimioterapia de inducción en el área de hospitalización del INCMNSZ.
- Presencia de insuficiencia respiratoria aguda definida como cualquiera de los siguientes tres escenarios:
 - 1) Saturación $\leq 88\%$ por pulsioximetría o una $paO_2 < 60$ mmHg mediante gasometría arterial con requerimiento de O_2 suplementario ≥ 4 l/min por puntas nasales.
 - 2) Signos de dificultad respiratoria: taquipnea, uso de músculos accesorios, disociación toracoabdominal.
 - 3) Necesidad de soporte ventilatorio en cualquier modalidad (ej. ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva o puntas nasales de alto flujo).

Criterios de exclusión

- Leucemias secundarias o bifenotípicas.
- Embarazo.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria crónica que no cumplieran criterio de exacerbación.

Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes la información no estuviera completa para el análisis de los desenlaces.

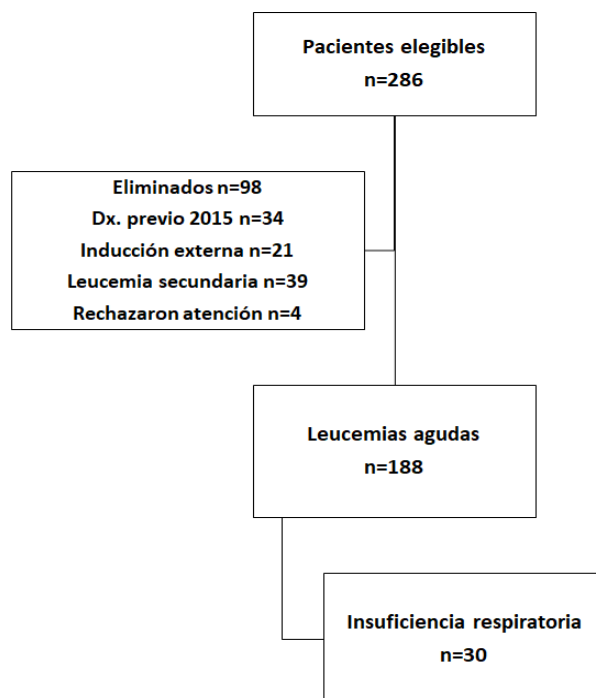
Análisis estadístico

Las variables continuas se describen en medias o medianas con desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (IQR) de acuerdo a su distribución y las categóricas en porcentajes. Se realizó el estudio comparativo de las características clínicas y laboratoriales en pacientes con y sin IRA. Para variables continuas con t-student independiente (paramétricas) o Mann-Whitney U (no paramétricas), y para variables categóricas con chi-cuadrada. Se realizó análisis de regresión logística para evaluar asociaciones entre variables y el desarrollo de IRA y determinar OR (odds ratio) con intervalos de confianza. Se consideró como nivel de significancia estadística 0.05. Se utilizó el software SPSS v. 28 para la captura y análisis de la información.

Resultados

Se identificó un total de 286 pacientes elegibles, 98 fueron eliminados (en la **figura 1** se muestra el flujograma de selección de pacientes). Finalmente se incluyeron 188 casos con diagnóstico confirmado de leucemia aguda, 51.1% (n=96) de la muestra fue conformada por mujeres.

Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.



Del total de casos, el 54.3% (n=102) correspondió a LLA, 30.3% (n=57) a LMA y 15.4% (n=29) a leucemia promielocítica aguda (LPA). La mediana de edad fue de 36.5 años (rango 18-90), el grupo de AYA representó el 54.8%. En la **tabla 1** se describen las características demográficas al diagnóstico entre la población general y los pacientes con y sin IRA.

Tabla 1. Características demográficas al diagnóstico.

Variable	Todos (n=188)	Sin IRA (n=158)	Con IRA (n=30)	valor de p
Diagnóstico				
LMA	57 (30.3)	42 (26.6)	15 (50)	.016
LPA	29 (15.4)	25 (15.8)	4 (13.3)	
LLA	102 (54.3)	91 (57.6)	11 (36.7)	
Edad, años	36.5 (24-53.7)	35 (24-51.25)	47.5 (32.5-61.5)	.10
AYA	103 (54.8)	92 (58.2)	11 (36.7)	.044
Sexo				
Mujer	96 (51.1)	83 (52.5)	13 (43.3)	.427
Hombre	92 (48.9)	75 (47.5)	17 (56.7)	
ICC				
1-2	112 (59.6)	97 (61.4)	15 (50%)	.310
≥3	376 (40.4)	61 (38.6)	15 (50%)	
Obesidad	37 (19.7)	33 (20.9)	4 (13.3)	.455
ECOG				
0-1	168 (89.4)	141 (89.2)	27 (90)	1
≥2	8 (10.6)	17 (10.8)	3 (10)	
N. Consultas previo a dx	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-3.25)	.342
Tx. Intensivo	164 (87.2)	141 (89.2)	23 (76.7)	.073

^aLas variables categóricas se presentan como n (%). Las variables continuas como mediana (rango intercuartílico).

Abreviaturas: Insuficiencia respiratoria aguda (IRA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), índice de comorbilidades de Charlson (ICC), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de $11 \times 10^3/\text{ul}$ (rango 0.2-436), en la **tabla 2** se describen los hallazgos de laboratorio al diagnóstico. El 89.4% de pacientes se encontró con adecuada funcionalidad (ECOG 0-1) y 87.2% recibió quimioterapia intensiva con fines curativos.

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio al diagnóstico.

Variable	Todos (n=188)	Sin IRA (n=158)	Con IRA (n=30)	valor de p
Leu $\times 10^3/\text{ul}$	11 (2.2 - 58)	9.2 (2.1- 44)	37.8 (4.3-92.8)	.145
Blastos	72 (55-87)	74 (55-88)	68.5 (50-80)	.385
DHL U/L**	534 (283-1011)	450 (266-934)	631 (495-1427)	.034
Hb g/dl	8.4 \pm 2.6	8.4 \pm 2.6	8.1 \pm 2.7	.254
Plt $\times 10^3/\text{ul}$	30 (13-64.7)	33.5 (14-68)	17.5 (11.7-46.2)	.183
Crea mg/dl	0.83 (0.68-1.1)	0.82 (0.67-1.09)	0.95 (0.67 - 1.16)	.261
Alb g/dl	3.9 (3.5-4.3)	4 (3.6-4.3)	3-15 (2.7-3.9)	.014

^aLas variables categóricas se presentan como n (%). Las variables continuas como mediana (rango intercuartílico).

^bEn el caso de Hb como media \pm DE.

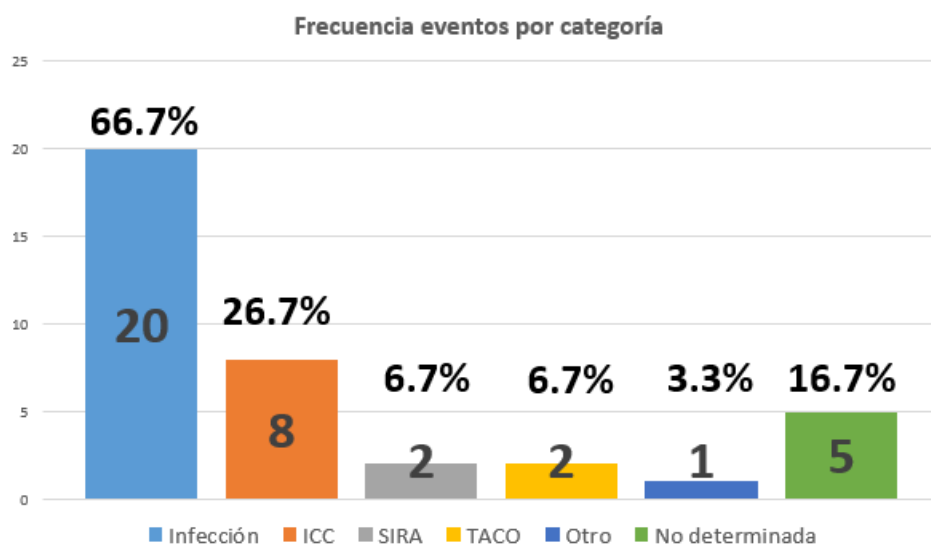
**Se analizaron 175, 158 y 27 casos respectivamente.

Abreviaturas: insuficiencia respiratoria aguda (IRA), Leu (leucocitos), deshidrogenasa láctica (DHL), Hb (Hemoglobina), Plt (plaquetas), Cr (creatinina), Alb (albúmina).

El 16% de la muestra desarrolló IRA (n=30), 56% correspondió a hombres, la mediana de edad fue 47.5 años (rango de 20 a 77 años). El grupo AYA fue menor en la población con IRA 36.7% vs 58.2% respectivamente ($p=.044^*$). No se observó diferencias entre las comorbilidades medidas por el índice de Charlson, ni en la frecuencia de obesidad entre los pacientes con IRA y su contraparte. En la caracterización por grupos la LMA fue más frecuente con 50% ($p=0.16^*$), el resto correspondió a 36.7% de LLA y 13.3% de LPA. El 60% inició con síntomas previo a la administración de quimioterapia. En el grupo con IRA posterior al inicio de quimioterapia, la mediana de inicio de síntomas fue de 12.5 días (IQR 4.5-20).

En cuanto al análisis etiológico, en 83.3% (n=25) de los pacientes la IRA pudo atribuirse a una etiología específica. En el 28% (n=7) de estos se identificó más de una causa, siendo la combinación más frecuente infección e insuficiencia cardíaca. En los eventos por categoría (**gráfico 1**), las infecciones fueron la causa más frecuente con 66.7% (n=20), las causas no infecciosas estuvieron presentes en 43.4%, de estas la insuficiencia cardíaca fue la más observada con 26.7% (n=8). En 16.7% (n=5) no fue posible determinar la causa.

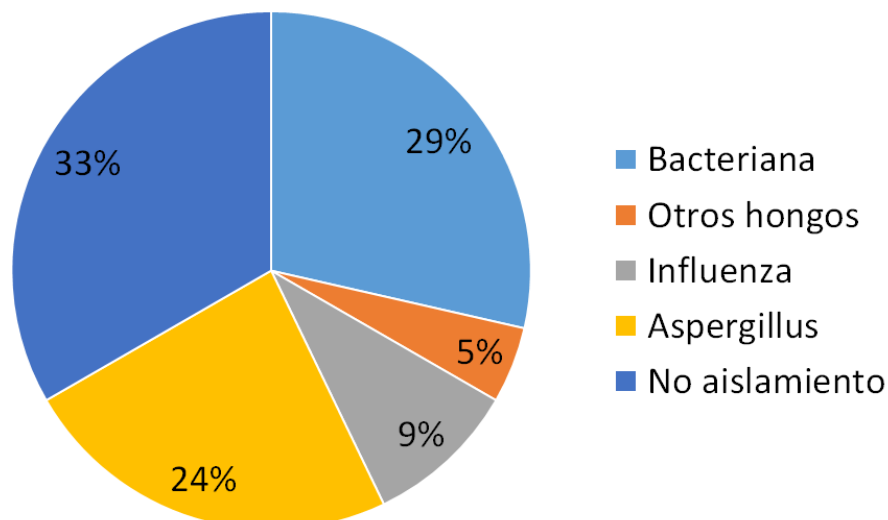
Gráfico 1. Frecuencia de las causas de insuficiencia respiratoria por categoría.



Otro: 1 caso de síndrome de diferenciación por ATRA.

Entre las causas infecciosas (**gráfico 2**) 29% fue bacteriana, 24% aspergillus, 10% influenza, 5% otros hongos y en 33% no se identificó microorganismo.

Gráfico 2. Frecuencia de las causas infecciosas de insuficiencia respiratoria aguda.



En cuanto al manejo el 90% (n=27) recibió antibióticos de forma inicial. El 76.7% (n=23) ingresó a terapia intensiva, la mediana de inicio de síntomas hasta el ingreso fue de 2 días (IQR 1-4). Al ingreso la mediana de SOFA y APACHE fue de 12 y 28 respectivamente. La mediana de estancia fue de 6 días con un rango de 1 a 28 días (IQR 1-13). El 95.7% (n=22) requirió ventilación mecánica invasiva y 87% recibió tratamiento vasopresor. La mediana de días de ventilación mecánica fue 4 días, rango 1-25 días (IQR 1-10). La mortalidad en UTI fue de 73% (n=17), 26.1% (n=6) falleció en las primeras 24hrs de la admisión a terapia intensiva, la mortalidad de aquellos con ventilación mecánica fue 77.2% (n=17).

La mortalidad temprana (a 60 días) en la inducción fue significativamente mayor en la población con IRA 63.3% vs. 12.6% (p < .001). La mortalidad atribuible a IRA fue de 84.2%. La mortalidad no fue significativamente mayor en aquellos que ingresaron a UTI 73% vs 28% (p.068). No se observaron diferencias en mortalidad entre los pacientes con IRA previo al inicio de quimioterapia y aquellos con inicio posterior al inicio de quimioterapia 66% vs. 58.3% (p.712). La mortalidad de acuerdo a la etiología fue: infecciones 65%, ICC 75%, no identificada 80%.

Se identificaron como factores de riesgo para desarrollar IRA (**tabla 2**) la edad >39 años, diagnóstico de LMA, la presencia de fiebre, leucocitos >30x10⁹, DHL >x2 el límite superior normal (LSN), albúmina <3.5g/dl y la presencia de lesión renal aguda (LRA).

Tabla 2 Factores de riesgo para insuficiencia respiratoria

Variable	OR (IC 95%)	valor de p
Edad >39 años	2.41 (1.07-5.36)	0.030
LMA vs otro	2.76 (1.24-6.13)	0.016
Fiebre	2.72 (1.17-6.30)	0.027
Leu>30x10 ³	2.33 (1.06-5.13)	0.039
DHL > x2 LSN	2.79 (1.15-6.78)	0.022
Alb <3.5g/dl	3.44 (1.52-7.79)	0.003
LRA	2.17 (1.17-6.30)	0.027

Abreviaturas: Odds ratio (OR), leucemia mieloide aguda (LMA), leucocitos (leu), deshidrogenasa láctica (DHL), límite superior normal (LSN), albúmina (alb), lesión renal aguda (LRA).

Discusión

Los hallazgos más importantes de este estudio fueron (1) la prevalencia de 16% de IRA en pacientes en inducción, con un 76.7% de ingreso a UTI y una mortalidad a 60 días significativamente mayor en los casos con IRA 63.3% vs. 12.6%, (2) la identificación de edad >39 años, LMA, fiebre, leucocitos $>30 \times 10^3$, DHL elevada, hipoalbuminemia y lesión renal aguda como factores de riesgo para insuficiencia respiratoria, (3) la caracterización de las infecciones e insuficiencia cardíaca como causas más frecuentes de IRA con 66.7% y 26.7% respectivamente.

El presente trabajo representa la primera serie sobre el desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda en leucemias agudas en México. Esto resulta de gran relevancia considerando que las características descritas en nuestra población difieren en relación con lo reportado en los países de primer mundo, lo cual tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. El trabajo publicado por Gómez-Almaguer y colaboradores ha demostrado que la prevalencia de LLA es similar a la de leucemia mieloide aguda (51% vs. 49%), siendo la LPA la más frecuente con 38.3% de los casos [3]. Además Demichelis y colaboradores confirmaron que la mediana de presentación en LMA es menor, 47 años comparada con los 67 años reportados en países desarrollados [2]. En nuestra cohorte estos resultados se replican observando una frecuencia de 54.3% para LLA. La mediana de edad fue 36.5 años y 54.8% de los pacientes fueron menores a 40 años. La mayoría de pacientes mostró buena funcionalidad determinado por un ECOG 0-1 en 89.4% y el 87.2% recibió quimioterapia de alta intensidad con fines curativos. Estos hallazgos demuestran que la mayor parte de pacientes era funcional y formaba parte del grupo etario económicamente activo.

El pronóstico de los pacientes con leucemia aguda es altamente variable y está relacionado con condiciones propias del paciente (edad, sexo, comorbilidades, estado funcional), características biológicas (alteraciones citogenéticas, mutaciones específicas) y complicaciones relacionadas a la enfermedad y el tratamiento (infecciones, lisis tumoral, hemorragia) [22, 23]. Especialmente la insuficiencia respiratoria ha llamado la atención de diversos grupos dada su elevada frecuencia, alta mortalidad, requerimiento de ingreso a terapia intensiva y costo de atención [24].

Van de Louw reportó una cohorte de 280 pacientes con LMA de nuevo diagnóstico, de los cuales el 9% desarrolló SIRA dentro de los primeros 15 días de estancia hospitalaria de acuerdo a los criterios de Berlín [10]. Encontrando la cuenta de leucocitos al ingreso como factor de riesgo, con una mortalidad a 30 días del 64%, siendo las causas más frecuentes las complicaciones específicas de leucemia (leucostasis, infiltración por leucemia, neumopatía aguda por lisis) e infecciones. Por su parte, Barreda estudió la incidencia de neumonía y sus desenlaces en 801 pacientes con LMA, LLA y síndrome mielodisplásico (SMD). Observó una incidencia de 11% previo al inicio del tratamiento de inducción, mientras que 21% desarrolló neumonía durante el curso de la inducción. La incidencia fue mayor en SMD y LMA comparado con LLA. Se identificaron como factores de riesgo una edad >60 años, conteo plaquetario bajo, albúmina <3.5g/dl, neutropenia <500x10³/ul y neutrófilos >7,300x10³/ul. La tasa de letalidad en neumonía fue del 17%, a 28 días la mortalidad fue de 6.2% comparado con 1.26% en pacientes sin neumonía. Los pacientes con neumonía tuvieron una mayor estancia hospitalaria y en terapia intensiva, así como 49% mayores costos de atención. Concluyendo que la neumonía es el determinante más importante de mortalidad temprana [8]. Esto guarda relación con lo descrito por Guarana et al, en un estudio retrospectivo de 1,305 episodios de neutropenia febril observó un OR de 21.36 para mortalidad en presencia de neumonía [25].

La frecuencia de insuficiencia respiratoria en nuestra serie fue del 16%, similar al reportado por otros grupos [14, 26]. Sin embargo, la cifra real podría ser mayor dados los criterios de inclusión empleados en el diseño del estudio y considerando que nuestro trabajo analizó únicamente pacientes durante la fase de inducción. El 50% de los eventos se observaron en pacientes con LMA y el 60% inició con síntomas previo al inicio de quimioterapia. Ambos resultados son importantes en el diagnóstico diferencial, ya que los infiltrados pulmonares por leucemia, la leucostasis pulmonar y la neumopatía aguda por lisis son más frecuentes en esta fase (27, 28).

Se han descrito una gran variedad de factores relacionados con desarrollo de IRA entre ellos edad, pobre estado funcional, presencia de neumopatías crónicas, tabaquismo, hiperleucocitosis o infiltrados pulmonares al ingreso, neutropenia componente monocítico en el caso de LMA o diagnóstico de LPA, desarrollo de lesión renal aguda al diagnóstico, entre otros [10, 26]. Estos factores varían de acuerdo a la

etiología de IRA estudiada y no se replican a lo largo de las series lo cual podría explicar parcialmente las limitaciones observadas en la clínica para identificar a los pacientes en riesgo. Nuestro trabajo identificó edad >39 años, LMA, fiebre, leucocitos > 30x10³, DHL elevada, hipoalbuminemia y lesión renal aguda.

En cuanto a la caracterización de la IRA, se documentó una etiología en 83.3% de los casos. Predominando las causas infecciosas en 66.7%, seguido por la insuficiencia cardíaca en 26.7%, 16.7% no pudieron atribuirse a una etiología particular. A pesar del predominio de infecciones como fue planteado en la hipótesis inicial, debe destacarse que en más de un tercio de los casos la etiología no fue infecciosa. Esto ha sido también observado en otros trabajos, algunos de los cuales demuestran que las complicaciones específicas de leucemia son la causa más frecuente al inicio de la inducción [14]. En nuestro trabajo ninguno de los casos fue atribuido a alguna de estas etiologías, lo cual debe llamar la atención ante la ausencia de pruebas diagnósticas específicas.

Resulta destacado el papel de la insuficiencia cardíaca como causa de IRA en nuestra población, además de presentarse de forma independiente también se observó de manera concomitante con infecciones por lo que su reconocimiento resulta fundamental. Las causas de ICC no fueron evaluadas, siendo posible la preexistencia no documentada de cardiopatías dada su elevada prevalencia en la población general (ej. cardiopatía isquémica) o el desarrollo de cardiotoxicidad vinculada con la quimioterapia (principalmente por antraciclinas) [29]. La relación entre enfermedades cardiovasculares y cáncer no es nueva, su reconocimiento ha conducido a la integración de grupos de trabajo específicos [30, 31]. La elevada mortalidad en este grupo (75%) debe conducir a un análisis más profundo de los factores relacionados.

Entre las infecciones resulta destacada la presencia de *Aspergillus* en 24% de pacientes, similar al 15-24% descrito en la literatura [32, 33]. Debe aclararse que no todos los pacientes fueron sometidos al mismo algoritmo diagnóstico dado el carácter retrospectivo, por lo que la presencia de este agente podría ser aún mayor en la búsqueda dirigida de casos. Indagar en esta situación podría resultar de gran interés para diseñar estrategias de detección temprana y tratamiento como lo han propuesto otros autores [34, 35].

Por otro lado, el grupo de causas no determinadas fue del 16.7%, discretamente menor al 20%-24.7% descrito por Lemiale et al y Azoulay et al en dos cohortes independientes [36, 37]. Aunque este porcentaje es bajo su mortalidad alcanza el 80%. Determinar si la ausencia de etiología depende del protocolo de estudio empleado o mantiene relación con retraso en el tratamiento es prioritario y deberá explorarse en trabajos posteriores. Otros autores han reportado en estudios post-mortem que la mayoría de infiltrados pulmonares cuya causa no pudo ser determinada estos correspondió a infecciones fúngicas o infiltración por neoplasia [38, 39]. En este trabajo no se realizó ninguna autopsia por lo que estas asociaciones se desconocen.

En nuestra serie la mayoría de pacientes ingresó a UTI, con una mortalidad de 76.7%. Considerando la mediana de SOFA y APACHE al ingreso, la mortalidad estimada por estos scores fue de 95.2% y 55% respectivamente, lo que establece que los pacientes se encontraban gravemente enfermos. El 26.1% falleció en las primeras 24hrs de la admisión, lo que podría guardar relación con un retraso en el diagnóstico de la leucemia, problemas en la detección de IRA, no disponibilidad de camas o depender de los criterios de ingreso a la UTI [40]. El diseño del estudio no es capaz de evaluar esta situación. No se observaron diferencias de mortalidad en comparación con los pacientes que no ingresaron a UTI, esto debe tomarse con reserva ya que la mayor parte de la muestra ingresó.

Finalmente la mortalidad en nuestra serie fue elevada y significativamente mayor al compararse con los casos sin IRA. Al igual que en otras enfermedades, los pacientes con leucemias agudas tienen requerimientos asistenciales específicos. Empezar medidas para impactar en este grupo de pacientes debe volverse una prioridad dada la edad de presentación, el alto costo de atención y los desenlaces observados. Nuestro estudio tiene limitaciones importantes dado su carácter retrospectivo. Entre ellas consideramos la probable pérdida de casos por la omisión de datos en el expediente clínico, las etiologías de la insuficiencia respiratoria no fueron corroboradas y resultan de lo interpretado por los médicos tratantes y el registro respectivo en el expediente clínico. Esto podría explicar la ausencia de infiltrados pulmonares por leucemia, infiltrados asociados a citarabina, hemorragia alveolar difusa entre otras. La inclusión de pacientes con un requerimiento específico de O₂

pudo haber generado un sesgo de selección al elegir pacientes con mayor gravedad. Pero dado el carácter retrospectivo, se determinó esta medida como la mejor estrategia para diferenciar de aquellos pacientes con requerimiento de O₂ por neumopatías no diagnosticadas previamente u otras causas como atelectasias, derrame pleural. Otra limitante deriva del hecho de tratarse de un estudio unicéntrico de un instituto de referencia de la Ciudad de México que no puede generalizarse a la población general.

Entre las fortalezas del estudio consideramos el tamaño de la muestra, la confirmación diagnóstica por citometría de flujo y la disponibilidad de pruebas diagnósticas en nuestro centro. Por ejemplo el 86.7% tuvo una CT de tórax para el estudio del caso y 43.3% fue sometido a lavado broncoalveolar, esto permitió identificar la etiología en un porcentaje elevado de casos. A pesar de las limitaciones, los datos obtenidos pueden servir de base para nuevos trabajos donde los grupos de hematología, infectología, neumología, medicina interna, terapia intensiva y urgencias trabajen de forma conjunta para generar protocolos de atención que respondan a las necesidades y desafíos de este grupo particular.

Conclusiones

La insuficiencia respiratoria ocurre hasta en 16% de las leucemias agudas en inducción, la mortalidad en este grupo alcanza el 63%. Sí bien las causas infecciosas son las más frecuentes, más de un tercio de los casos corresponde a otras etiologías. Se requieren mayores esfuerzos para diseñar abordajes eficientes y seguros que impacten en el tratamiento y desenlaces de este grupo de pacientes.

Referencias

1. Global Cancer statistics. 2021. Cancer today. [online] Gco.iarc.fr. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=484&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=3&ages_group%5B%5D=17&nb_items=15&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-by_country> [Accessed 2 March 2021].
2. Demichelis-Gómez R, Zapata-Canto N, Leyto-Cruz F, Terreros-Muñoz E, Carrillo A, Montañó-Figueroa E, et al. Acute Myeloid Leukemia in Mexico: The Specific Challenges of a Developing Country. Results From a Multicenter National Registry. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2020;20(6):e295-e303. doi: 10.1016/j.clml.2019.12.015.
3. Gómez-Almaguer, D. et al. (2017) 'Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective', *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 17(1), pp. 46–51. doi: 10.1016/j.clml.2016.09.003.
4. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. 2014;28(2):289-292.
5. Buitrón-Santiago, N. et al. (2010) 'Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda. Cohorte 2003-2008', *Revista de Investigación Clínica*, 62(2), pp. 100–108.
6. Azoulay, E. et al. (2019) 'Acute respiratory failure in immunocompromised adults', *The Lancet Respiratory Medicine*, 7(2), pp. 173–186. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30345-X.
7. Nagase, T. (2013) '[Respiratory failure].', *Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine*, 71(6), pp. 1031–1034. doi: 10.5694/j.1326-5377.1989.tb136738.x.
8. Garcia, J. B. et al. (2013) 'Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia', *Annals of the American Thoracic Society*, 10(5), pp. 432–440. doi: 10.1513/AnnalsATS.201304-097OC.

9. Panse, J. *et al.* (2020) 'Pulmonary infections in patients with and without hematological malignancies: Diagnostic yield and safety of flexible bronchoscopy - A retrospective analysis', *Journal of Thoracic Disease*, 12(9), pp. 4860–4867. doi: 10.21037/jtd-20-835.
10. Van de Louw, A. *et al.* (2018) 'Characteristics of early acute respiratory distress syndrome in newly diagnosed acute myeloid leukemia', *Leukemia and Lymphoma*, 59(10), pp. 2369–2376. doi: 10.1080/10428194.2018.1435874.
11. Gacouin, A. *et al.* (1998) 'Acute respiratory failure caused by secondary alveolar proteinosis in a patient with acute myeloid leukemia: A case report', *Intensive Care Medicine*, 24(3), pp. 265–267. doi: 10.1007/s001340050563.
12. Fayed, M., Evans, T. and Abdulhaq, H. (2019) 'Leukemic infiltration in the settings of acute respiratory failure', *Oxford Medical Case Reports*, 2019(11), pp. 482–485. doi: 10.1093/omcr/omz118.
13. Moreau, A. S. *et al.* (2014) 'Respiratory events at the earliest phase of acute myeloid leukemia', *Leukemia and Lymphoma*, 55(11), pp. 2556–2563. doi: 10.3109/10428194.2014.887709.
14. Schnell, D. *et al.* (2013) 'Clinical assessment for identifying causes of acute respiratory failure in cancer patients', *European Respiratory Journal*, 42(2), pp. 435–443. doi: 10.1183/09031936.00122512.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A New Method of Classifying Prognostic Comorbidity in Longitudinal Studies: Development and Validation. *Journal of Chronic Diseases* 40:373-383, 1987.
16. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5 (6): 649–55. doi:10.1097/00000421-198212000-00014.PMID 7165009.
17. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985, 13:818-829.
18. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996, 22:707-710.

19. The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
20. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. The National Healthcare Safety Network (NHSN) Manual: Biovigilance Component v2.5. Atlanta, GA: Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/Biovigilance/BV-HV-protocol-current.pdf>. Acceso [Octubre 2020].
21. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
22. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum F, Büchner T. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
23. Appelbaum F, Gundacker H, Head D, Slovak M, Willman C, Godwin J. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-3485.
24. Azoulay E, Russell L, Metaxa V, Bauer P, Pova P, Montero J. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(2):298-314.
25. Guarana M, Nucci M, Nouér S. Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(11).
26. Chaoui D, Legrand O, Roche N, Cornet M, Lefebvre A, Peffault de Latour R. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia*. 2004;18(4):670-675.
27. Stefanski M, Jamis-Dow C, Bayerl M, Desai R, Claxton D, Van de Louw A. Chest radiographic and CT findings in hyperleukocytic acute myeloid leukemia. *Medicine*. 2016;95(44):e5285.
28. Van de Louw A, Schneider C, Desai R, Claxton D. Initial respiratory status in hyperleukocytic acute myeloid leukemia: prognostic significance and effect of leukapheresis. *Leukemia & Lymphoma*. 2015;57(6):1319-1326.

29. Kang Y, Assuncao B, Denduluri S, McCurdy S, Luger S, Lefebvre B. Symptomatic Heart Failure in Acute Leukemia Patients Treated With Anthracyclines. *JACC: CardioOncology*. 2019;1(2):208-217.
30. Herrmann J, Lerman A, Sandhu N, Villarraga H, Mulvagh S, Kohli M. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(9):1287-1306.
31. Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768-2801.
32. Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, de Bazelaire C, Chagnon K, Raffoux E. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood*. 2012;119(8):1831-1837.
33. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(8):1106-1114.
34. Nucci M, Nouer S, Cappone D, Anaissie E. Early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in hematologic patients: an opportunity to improve the outcome. *Haematologica*. 2013;98(11):1657-1660.
35. Duarte R, Sanchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patino B, Fernandez de Sevilla A. Serum Galactomannan-Based Early Detection of Invasive Aspergillosis in Hematology Patients Receiving Effective Antimold Prophylaxis. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(12):1696-1702.
36. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, et al. Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1038–46.
37. Lemiale V, Lambert J, Canet E, et al. Identifying cancer subjects with acute respiratory failure at high risk for intubation and mechanical ventilation. *Respir Care* 2014; 59: 1517–23.
38. Zihlif M, Khanchandani G, Ahmed HP, Soubani AO. Surgical lung biopsy in patients with hematological malignancy or hematopoietic stem cell transplantation and unexplained pulmonary infiltrates: improved outcome with specific diagnosis. *Am J Hematol* 2005; 78: 94–99.

39. de Hemptinne Q, Rimmelink M, Brimiouille S, Salmon I, Vincent J-L. ARDS: a clinicopathological confrontation. *Chest* 2009; 135: 944–49.
40. Azoulay, E. *et al.* (2015) 'Managing critically ill hematology patients: Time to think differently', *Blood Reviews*, 29(6), pp. 359–367. doi: 10.1016/j.blre.2015.04.002.