

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**HOSPITALIZACIONES EN ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA:
COMPLICACIONES Y DESENLACES**

Por

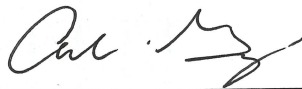
DR. JOSÉ MIGUEL YÁÑEZ REYES

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

Noviembre 2023

**“HOSPITALIZACIONES EN ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA:
COMPLICACIONES Y DESENLACES”**

Aprobación de la tesis:



Dr. Andrés Gómez de León
Director de la tesis



Dr. David Gómez Almaguer
Codirector de la tesis



Dra. Perla Rocío Colunga Pedraza
Codirector de la tesis



Dr. med. Luis Adrián Rendon Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dra. Mónica Sánchez Cárdenas
Coordinador Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. Med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios, por brindarme la fuerza y la orientación necesarias para superar los desafíos académicos.

A mi esposa Ana Isabel, por su apoyo constante y su paciencia a lo largo de esta travesía.

A mis hijos Ander y María Antonieta, por ser mi motivación diaria y la razón por la cual siempre busco mejorar.

A mis padres, por inculcarme valores sólidos y por su respaldo incondicional.

Al Dr. Andrés Gómez, a la Dra. Perla Colunga y al Dr. David Gómez por ser mis mentores, por su orientación y experiencia que han sido fundamentales en este camino.

A mi buen amigo Gerardo García por su valiosa ayuda y amistad desinteresada.

A todos los que han contribuido en este viaje, gracias. Este logro es de todos nosotros.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	12
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	13
Capítulo V	
5. JUSTIFICACIÓN	14
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS.	15
Capítulo VII	
7. RESULTADOS	18
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	27
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN.	30
Capítulo X	
10. ANEXOS	31

CAPÍTULO XI

11. BIBLIOGRAFÍA 30

CAPÍTULO XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 34

INDICE DE TABLAS

Tablas	Página
TABLA 1	17
TABLA 2	18
TABLA 3	19
TABLA 4	19
TABLA 5	20
TABLA 6	21
TABLA 7	22
TABLA 8	23
TABLA 9	24
TABLA 10	24

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
FIGURA 1. Kaplan-Meier	30

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción:

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas con alta mortalidad e incidencia representando una importante carga en cuanto a costos sanitarios y trabajo asistencial. Los pacientes con reciente diagnóstico de leucemia suelen recibir quimioterapia citotóxica (QT) como parte del régimen de inducción para disminuir la carga tumoral y lograr la remisión de la enfermedad, empero la QT suele provocar citopenias con el ulterior riesgo de presentar infecciones sistémicas, riesgo de sangrado espontaneo y síndrome anémico. Nuestro objetivo fue el de determinar la sobrevida de los pacientes con leucemia aguda que reciben manejo intrahospitalario en nuestro centro y determinar las complicaciones más frecuentes.

Objetivos:

Determinar la sobrevida de los pacientes con leucemia aguda que reciben manejo intrahospitalario en nuestro centro y como objetivos secundarios determinar las complicaciones más frecuentes en los pacientes con leucemia aguda y determinar los días de estancia hospitalaria, uso de vasopresores, infecciones más frecuentes y aislamientos, transfusión de hemoderivados y antibioticoterapia de amplio espectro.

Material y Métodos:

Estudio observacional, longitudinal y ambispectivo. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con diagnóstico confirmado de leucemia aguda. El análisis estadístico se realizó usando SPSS versión 20 en donde se describieron las frecuencias y porcentajes, medias y desviación estándar o como medianas con rango según su distribución. La supervivencia global se realizó mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados:

Un total de 96 pacientes fueron incluidos; 51 (53%) pacientes con diagnóstico de LLA y 45 (47%) con diagnóstico de LMA. Las complicaciones infecciosas (76%) fueron las más frecuentes en nuestra población, dentro de las complicaciones no infecciosas (n=49), la hemorragia (44.8%) y la lesión renal (22.4%) fueron las más frecuentes respectivamente. El agente etiológico aislado con mayor frecuencia en los eventos infecciosos fue *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (15.7%). Las principales causas de defunción intrahospitalaria fueron la sepsis (38%) y las complicaciones hemorrágicas (19%). La sobrevida global a los 12 meses en los pacientes con LLA es de 84% en comparación con los pacientes con LMA con sobrevida global de 56%, siendo estadísticamente significativo (log rank $p = 0.002$).

Conclusión:

Documentamos las principales complicaciones en los pacientes con leucemia aguda. Nuestros hallazgos sugieren la necesidad de mejores estrategias en la terapia de soporte y manejo de los pacientes para evitar complicaciones frecuentes.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas con alta mortalidad e incidencia en el mundo representando una importante carga en cuanto a costos sanitarios, trabajo asistencial que afectan gravemente la calidad de vida y probabilidad de supervivencia de los pacientes (Redaelli et al., 2003). Cada año se diagnostican en América Latina aproximadamente 38,000 nuevos pacientes con leucemia, actualmente en México son el noveno tipo de malignidad más frecuente y el séptimo en cuanto a mortalidad (*Global Cancer Observatory*, n.d.).

Se considera a los pacientes con leucemia aguda una población vulnerable y propensa a presentar diversas complicaciones entre las que destacan infecciones sistémicas, alto riesgo de sangrado y complicaciones trombóticas, todas ellas resultado de la propia fisiopatología de la leucemia en donde se ve afectada la médula ósea por la infiltración de blastos neoplásicos de estirpe mieloide, linfoide o mixta, con la consiguiente producción disminuida de las tres líneas celulares hematopoyética (Ferrara & Schiffer, 2013; Ho et al., 2017). Los pacientes con reciente diagnóstico de leucemia suelen recibir quimioterapia citotóxica como parte del régimen de inducción para disminuir la carga tumoral y lograr la remisión de la enfermedad. Los regímenes intensivos de quimioterapia suelen provocar neutropenia profunda aumentando el riesgo de infecciones sistémicas, trombocitopenia con el consiguiente aumento del riesgo de sangrado espontáneo, por lo que es necesario el soporte transfusional con hemoderivados, antibioticoterapia de amplio espectro y hospitalizaciones prolongadas que aumentan el riesgo de infecciones nosocomiales (Delgado-Rodríguez et al., 1990; Greer et al., 2019; Ho et al., 2017).

En países desarrollados existen áreas de hospitalización dedicadas al cuidado y atención de los pacientes hemato-oncológicos como lo son los pacientes con leucemia aguda, un equipo que incluye enfermeras especialistas, enfermeras generales, practicantes de enfermería, médicos hematólogos, médicos internistas y asistentes de médicos se encuentran disponibles las 24 horas del día, además de instalaciones que incluyen habitaciones de una sola cama con capacidad de aislamiento, diferencia de presión positiva entre las habitaciones y los pasillos e incluso filtros de aire de alta eficiencia también denominados filtros HEPA (High Efficiency Particulate Arresting) forman parte de los estándares solicitados para el manejo de estos pacientes (Carreras et al., 2018). Por el contrario, en países de bajos ingresos, la gran mayoría de las personas con leucemia aguda son tratados en hospitales públicos sin áreas especializadas y con difícil acceso a todo el armamento quimioterapéutico, antibioticoterapia de amplio espectro y todo un equipo multidisciplinario de médicos y personal de enfermería (Philip et al., 2015).

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna (H1):

La sobrevida de los pacientes en un centro médico académico mexicano es similar a la reportada en centros médicos de países de ingresos elevados

Hipótesis nula (H0):

La sobrevida de los pacientes en un centro médico académico mexicano no es similar a la reportada en centros médicos de países de ingresos elevados

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar la sobrevida de los pacientes con leucemia aguda que reciben manejo intrahospitalario en nuestro centro.

Objetivos secundarios

Determinar las complicaciones más frecuentes en los pacientes con leucemia aguda y determinar los días de estancia hospitalaria, uso de vasopresores, infecciones más frecuentes, aislamientos microbiológicos, transfusión de hemoderivados y uso de antibioticoterapia de amplio espectro.

CAPÍTULO V

JUSTIFICACIÓN

Razón:

Al conocer los patrones de hospitalización y los desafíos específicos que enfrentan los pacientes en un entorno de recursos limitados, se pueden diseñar estrategias adaptadas a la realidad del sistema de salud local. Este enfoque no solo contribuye a optimizar los resultados clínicos, sino que también busca maximizar la calidad de vida de los pacientes, adaptando las intervenciones a las condiciones y recursos disponibles en el entorno hospitalario.

Beneficio:

Implementar mejoras oportunas y accesibles las cuales puedan ser replicadas en otros países de similares condiciones al nuestro con un abordaje integral y multidisciplinario que involucre a los diferentes actores como lo es el personal médico, de enfermería, banco de sangre, área de urgencias, área de hospitalización y área de cuidados críticos.

Relevancia:

Este análisis proporciona información valiosa para la toma de decisiones basada en evidencia, mejorando la atención médica y la gestión de recursos en un contexto de limitaciones económicas.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio ambispectivo, longitudinal y observacional

Criterios de selección

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes ≥ 16 años
 - Diagnóstico clínico o sospecha de leucemia aguda de cualquier tipo
 - Cursando internamiento ≥ 24 horas

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes < 16 años
 - Pacientes hospitalizados en otra institución
 - Pacientes con estancias < 24 horas o traslados antes de este momento

- Criterios de eliminación
 - Pacientes con diagnóstico alternativo confirmado

Metodología

Este fue un análisis ambispectivo que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda ingresados al área de urgencias, salas de medicina interna y unidad de cuidados intensivos adultos del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” entre junio de 2020 y julio de 2022. Revisamos los historiales clínicos de todos los pacientes, incluidos aquellos con leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia

aguda bifenotípica y leucemia promielocítica aguda, independientemente del estado de la enfermedad.

Cálculo del tamaño de la muestra

$$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$$

Se hace un cálculo de tamaño de muestra para estimación de proporción en una muestra de una población infinita con un alfa de 0.05 y con un poder de 80. Asumiendo una supervivencia del 95% y con precisión de +- 5 se obtuvo una muestra necesaria de 73 pacientes

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó usando el programa IBM SPSS versión 20 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp). Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se describieron usando media y desviación estándar para las variables paramétricas, y mediana más rango intercuartil (IQR) para las variables no paramétricas; la determinación de la normalidad para lo anterior se realizó usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras mayores o iguales a 50, y la de Shapiro-Wilk para aquellas menores a 50. Por otro lado, las variables cualitativas se describieron usando frecuencias y porcentajes. Para el análisis inferencial entre subgrupos de pacientes, se utilizaron pruebas estadísticas como U de Mann Whitney y Chi cuadrada dependiendo del tipo de variables analizadas (Chi cuadrada para variables cualitativas trazadas contra otras variables cualitativas; U de Mann Whitney para variables cualitativas trazadas contra variables cuantitativas). La supervivencia global se definió por medio de curvas de Kaplan-Meier, y la diferencia en supervivencia entre subgrupos se calculó mediante la prueba de log rank. Para este proyecto, la significancia estadística se definió como un valor de corte de $p < 0.05$.

CAPÍTULO VII

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 96 sujetos con diagnóstico de leucemia aguda. Alrededor de la mitad (49, 51%) fueron hombres, mientras que el resto fueron mujeres (47, 49%). Con relación al diagnóstico, nuevamente alrededor de la mitad fueron casos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) (51, 53%), mientras que el resto constituyeron casos de leucemia mieloide aguda (LMA) (45, 47%); ésta última categoría se subclasificó a su vez en: LMA promielocítica (variante M3) (9, 9%), LMA no promielocítica (34, 35%), y leucemia bifenotípica (2, 2%) (Tabla 1). Al estratificar ambas categorías diagnósticas por sexo, ninguna presentó una desproporción relevante del ratio hombre: mujer (49% de hombres en LLA vs 45% de hombres en LMA). La mediana de edad al diagnóstico fue de 27 años (IQR 19-40), siendo notablemente menor en el grupo de LLA (21 años, IQR 17-35) que en la LMA (33 años, IQR 23-53).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población de estudio

Características

N	96
Hombres	49 (51%)
# Casos LLA	51 (53%)
# Casos LMA	45 (47%)
LMA (no M3)	34 (35%)
LPA	9 (9%)
Bifenotípica	2 (2%)

Un total de 26 pacientes (27%) fallecieron a lo largo del periodo de estudio; al desglosar por diagnóstico, 11 (11%) de ellos fueron pacientes con LLA y 15 (15%) tenían diagnóstico de LMA ($p = 0.24$) (Tabla 2).

La causa más prevalente fue sepsis (38%), seguida de hemorragia en SNC (19%), hemorragia fuera de SNC (19%), insuficiencia respiratoria (7.6%), infección por COVID-19 (7.6%), y otras causas (7.6%). La supervivencia global a 12 meses de los pacientes con LLA (84%) fue significativamente más alta que en los pacientes con LMA (56%) (log rank, $p = 0.002$) (Figura 1).

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de la población de estudio de acuerdo con el diagnóstico

De acuerdo con el diagnóstico			
	LLA	LMA	Total
Femenino	26 (55%)	21 (45%)	47 (100%)
Masculino	25 (51%)	24 (49%)	49 (100%)
Edad al Diagnóstico (mediana y RIC)	21 (17-35)	33 (23-53)	27 (19-40)

En cuanto a las hospitalizaciones, se registraron un total de 155 internamientos, con una mediana de hospitalización de 8 días (IQR 4-18). Del total de estancias en el hospital, alrededor de la mitad fueron casos con diagnóstico de LLA (75, 48%), siendo el resto LMA (80, 52%); nuevamente, al estratificar la LMA por subtipo, la LMA no M3 constituyó la amplia mayoría de las hospitalizaciones (64, 41%), la LPA (leucemia promielocítica) fue el segundo grupo en frecuencia (13, 9%), y la leucemia bifenotípica el resto (3, 2%). Las hospitalizaciones fueron mucho más frecuentes en el grupo etario de menores de 60 (140, 90%) (Tabla 3). La mediana de duración de hospitalización fue de 8 días (IQR 4-18); al estratificar los días de hospitalización por diagnóstico, los pacientes con LMA tuvieron una estancia significativamente más prolongada (12 días, IQR 4-26), que aquellos con LLA (6 días, 4-12) ($p = 0.006$). Del total de las hospitalizaciones, 73 fueron en hombres (47%) y 82 en mujeres (53%); la diferencia de proporción de internamientos de cada categoría diagnóstica por sexo no fue estadísticamente significativa (LMA proporción M:F 45%/55%, LLA 49%/51%, $p = 0.58$) (Tabla 4).

Tabla 3. Características clínicas del total de internamientos

Internamientos	Características
No. Internamientos	155
Días Hosp. (mediana y RIC)	8 (4-18)
Hosp. LLA	75 (48%)
Hosp. LMA	80 (52%)
LMA (no M3)	64 (41%)
LPA	13 (9%)
Bifenotípica	3 (2%)
Hosp. en ≤60a	140 (90%)

Tabla 4. Características clínicas del total de internamientos de acuerdo con el diagnóstico

	LLA	LMA	Total	p
No. Internamientos	75 (48%)	80 (52%)	155(100%)	-
Días Hospitalización (mediana y IQR)	6 (4-12)	12 (4-26)	8 (4-18)	0.006*
Hosps. Fem (%)	38 (51%)	44 (55%)	82 (53%)	0.58**
Hosps. Masc (%)	37 (49%)	36 (45%)	73 (47%)	
Defunciones Intrahosp (%)	11 (11%)	15 (15%)	26 (27%)	0.24**

*U de Mann Whitney ** Chi2

El principal motivo de ingreso hospitalario por amplio margen en nuestros pacientes fue infección (42.7%), luego actividad de la enfermedad (13.3%), hemorragia (12%), síndrome anémico (10.7%), para recibir quimioterapia sistémica (9.3%), toxicidad de quimioterapia o trasplante de progenitores

hematopoyéticos (1.3%), y otras causas (10.6%). El área de ingreso más frecuente fue Urgencias/Emergencias (74%), Medicina Interna (25%), y Ginecología/Obstetricia (1%).

Se registraron un total de 108 infecciones en el periodo de estudio, de las cuales se documentaron microbiológicamente 76 (70.3%); al dividir por diagnóstico, alrededor de la mitad se dieron en pacientes con LMA (57, 53%), y el resto en LLA (51, 47%), con una proporción similar en ambos grupos de infecciones microbiológicamente documentadas (66.6% y 74.5%, respectivamente) (Tabla 5). El sitio más común de infección fue del torrente sanguíneo (37, 34.2%), seguido del tracto respiratorio (29, 27%), tracto gastrointestinal (15, 14%), vías urinarias (13, 12%), piel y tejidos blandos (9, 8.3%), tejido óseo y articular (3, 2.7%), y otros (2, 1.8%); la proporción fue similar entre ambas categorías diagnósticas (Tabla 6).

Tabla 5. Complicaciones infecciosas

	Tipos de Leucemia		
	Todas	LLA	LMA
Infecciones	108	51 (47)	57 (53)
Microbiológicamente documentadas	76 (70.3)	38 (74.5)	38 (66.6)
Clínicamente documentadas	32 (29.6)	13 (25.4)	19 (33.3)

Respecto a los agentes microbiológicos aislados en los eventos infecciosos previamente mencionados, vale la pena mencionar que no se contó con la información completa relacionada a aislamientos de microorganismos micóticos debido a limitaciones de la base de datos electrónica del hospital. Se reportaron un total de 101 aislamientos en el periodo de estudio: los agentes bacterianos gram positivos constituyeron un total de 35 (34.6%), los agentes gram negativos fueron 48 (47.5%), los agentes fúngicos 7 (6.9%), los parásitos 1 (0.9%), y los

virus 10 (9.9%) (Tabla 7). Dicho lo anterior, cabe resaltar los agentes más frecuentes aislados de cada categoría: las bacterias gram positivas más frecuentes fueron *Staphylococcus epidermidis* (n = 8, 7.9%), *Staphylococcus hominis* (n = 6, 5.9%) y *Enterococcus faecium* (n = 5, 4.9%); las bacterias gram negativas con mayor prevalencia fueron *Escherichia coli* productora de beta lactamasa de espectro extendido (BLEE) (n = 17, 16.8%), *Escherichia coli* no BLEE (n = 11, 10.8%), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 5, 4.9%), y *Stenotrophomonas maltophilia* (n = 5, 4.9%); mientras tanto, el único hongo cuyo aislamiento tenemos documentado fue *Candida* spp (n = 7, 6.9%); lo mismo ocurrió con los parásitos (agente aislado *Entamoeba histolytica*, n = 1, 0.9%), y los virus (agente aislado SARS-CoV-2, n = 10, 9.9%). De los casos fatales, los 3 agentes más recurrentes fueron *E. Coli BLEE* (n = 3, 21.4%), *Enterococcus faecalis* (n = 2, 14.2%) y *Enterococcus faecium* (n = 2, 14.2%) (Tabla 8). La antibioticoterapia sistémica fue, como era de esperar, más común en los pacientes infectados: el 82% de los carbapenémicos y el 69% de la vancomicina fueron recibidos por pacientes cursando con un proceso infeccioso.

Tabla 6. Sitio de infección de todas las complicaciones infecciosas

Sitio de infección, n (%)	Tipos de Leucemia		
	Todas (n=108)	LLA (n=51)	LMA (n=57)
Torrente sanguíneo	37 (34.2)	18 (35)	19 (33.3)
Respiratorio	29 (27)	15 (29)	14 (24.5)
Gastrointestinal	15 (14)	6 (12)	9 (15.7)
Vías urinarias	13 (12)	6 (12)	7 (12.2)
Piel y tejidos blandos	9 (8.3)	3 (6)	6 (10.5)
Tejido óseo y articular	3 (2.7)	1 (2)	2 (3.5)
Otros	2 (1.8)	2 (4)	0

Tabla 7. Aislamientos de microorganismos más frecuentes en pacientes con leucemia aguda

Microorganismos	Total (%)
Gram-positivo	35/101 (34.6)
<i>Staphylococcus epidermis</i>	8 (7.9)
<i>Staphylococcus hominis</i>	6 (5.9)
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (4.9)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4 (3.9)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (2.9)
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (2.9)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (0.9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (0.9)
<i>Clostridiodes difficile</i>	1 (0.9)
<i>Corynebacterium imitans</i>	1 (0.9)
<i>Corynebacterium striatum</i>	1 (0.9)
<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	1 (0.9)
Gram-negativo	48/101 (47.5)
<i>Escherichia coli productora de BLEE</i>	17 (16.8)
<i>Escherichia coli</i>	11 (10.8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (4.9)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5 (4.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (2.9)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (1.9)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (1.9)
<i>Bacteroides spp</i>	1 (0.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0.9)
<i>Klebsiella pneumoniae productora de BLEE</i>	1 (0.9)
Fungus	7/101 (6.9)
<i>Candida</i>	7 (6.9)
Parásitos	1/101 (0.9)
<i>Entamoeba histolytica</i>	1 (0.9)
Virus	10/101 (9.9)
SARS-CoV-2	10 (9.9)

Tabla 8. Aislamientos de microorganismos en casos fatales

Microorganismo	Total (%)
<i>Escherichia coli productora de BLEE</i>	3 (21.43)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (14.29)
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (14.29)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (7.14)
<i>Escherichia coli</i>	1 (7.14)
SARS-CoV-2	1 (7.14)
<i>Staphylococcus epidermis</i>	1 (7.14)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (7.14)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (7.14)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (7.14)

En relación con las transfusiones de hemoderivados, se emplearon un total de 2449 unidades, y se utilizaron en gran parte de los pacientes, con independencia del motivo original de hospitalización: 593 concentrados eritrocitarios (CE), 1678 concentrados plaquetarios (CP), 119 aféresis plaquetarias (AP), y 59 plasmas frescos congelados (PFC). La mediana de unidades transfundidas por internamiento fue de 9, siendo de 3 para los CE, 6 para los CP, y 0 tanto para AP como para PFC. Al estratificar por diagnóstico, se evidenció un mayor número de unidades totales transfundidas en los pacientes con LMA (mediana 13.5, IQR 0-85) en comparación a la LLA (mediana 7, IQR 0-93) ($p = 0.008$); el subanálisis estudiado por hemoderivado mostró subsecuentemente también una mayor cuenta de transfusión de CE en LMA (mediana 3, IQR 0-19) con respecto a la LLA (mediana 2, IQR 0-19) ($p = 0.01$), al igual que en el caso del uso de CP, siendo mayor su uso en LMA (mediana 9, IQR 0-71) que en la LLA (mediana 4, IQR 0-74) ($p = 0.016$); no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los otros dos hemocomponentes transfundidos (Tabla 9).

Tabla 9. Uso de hemoderivados

	Concentrados eritrocitarios	p	Concentrados plaquetarios	p	Aféresis plaquetaria	p	Plasma fresco congelado	p	Total	p
Cantidad total	593		1678		119		59		2449	
Mediana	3		6		0		0		9	
Diagnóstico										
LLA (IQR)	2 (0-19)	0.016	4 (0-74)	0.016	0 (0-9)	0.177	0 (0-17)	0.177	7 (0-93)	0.008
LMA (IQR)	3 (0-19)		9 (0-71)		0 (0-18)		0 (0-13)		13.5 (0-85)	

Se reportaron un total de 49 complicaciones no infecciosas, siendo en orden de frecuencia descendente las siguientes: hemorragia 22 (44.8%), lesión renal aguda 11 (22.4%), trombosis venosa profunda 5 (10%), insuficiencia respiratoria 3 (6.1%), y misceláneos (SLT, episodio psicótico, colestasis, encefalopatía, derrame pleural) 8 (16.3%) (Tabla 10).

Tabla 10. Complicaciones no infecciosas

Complicación, n (%)	Tipos de leucemia		
	Todas (n=49)	LLA (n=20)	LMA (n=29)
Hemorragia	22 (44.8)	7 (35)	15 (55)
Lesión renal	11 (22.4)	5 (25)	6 (20)
Trombosis	5 (10)	4 (20)	1 (3.4)
Insuficiencia respiratoria	3 (6.1)	0	3 (10)
Otras*	8 (16.3)	4 (20)	4 (13.7)

*(SLT, episodio psicótico, colestasis, encefalopatía, derrame pleural)

Hubo un total de 14 ingresos a la unidad de cuidados intensivos; 9 de ellos culminaron en fallecimiento, 6 debidos a infección y 3 a hemorragia. En relación con lo anterior, en los pacientes cuya gravedad ameritó el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) y soporte aminérgico, estas terapias se reportaron tanto dentro como fuera de la UCI: del total de internamientos con necesidad de VMI (n = 22), 13 se reportaron en la UCI (59%) y 9 fuera de ella (41%). Por otro lado,

de los internamientos que cursaron con uso de agentes vasopresores ($n = 22$), la mitad ($n= 11$) de los casos de su uso se dieron en la UCI (50%), y la otra mitad fuera de ella.

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos demarcan que las complicaciones infecciosas constituyen un problema considerable para los pacientes con leucemias agudas. Las complicaciones infecciosas se presentaron en el 76% de los pacientes y en el 69% de las hospitalizaciones representando la complicación mas frecuente en el total de nuestra población, un porcentaje sustancialmente mayor a lo reportado en estudios de países de altos ingresos (34.6 – 58%) (Atallah et al., 2007; Ho et al., 2017; Tober et al., 2023), pero con resultados similares a los documentados en países de medianos y bajos ingresos (63 – 72.8%) (Jain et al., 2020; Qi-Nan & Zhong-Da, 1989). Es relevante mencionar, no obstante, que la mortalidad relacionada a las complicaciones infecciosas en nuestro centro (11.4%) fue similar a lo reportado en la literatura (10.7 – 13.5%) (Jain et al., 2020; Lakshmaiah et al., 2015). En nuestro estudio 11 pacientes fallecieron de complicaciones infecciosas, siendo la sepsis la principal causa de muerte (90%), nuestro hallazgo no difiere a lo previamente reportado en estudios de pacientes con leucemia aguda en donde la sepsis se reportó como causa de defunción en el 89% de los pacientes con complicaciones infecciosas (Torres-Flores et al., 2020).

Del total de infecciones reportadas el principal sitio de infección fue el torrente sanguíneo (34.2%), seguido del tracto respiratorio (27%), el tracto gastrointestinal (14%), las vías urinarias (12%) y la piel y tejidos blandos (8.3%), distribución similar se obtuvo de los sitios infecciosos en las infecciones fatales en donde no se reportaron infecciones de vías urinarias. Contrario a las tendencias observadas en otros estudios (Lakshmaiah et al., 2015; Qi-Nan & Zhong-Da, 1989; Torres-Flores et al., 2020), identificamos que las infecciones del torrente sanguíneo prevalecieron de manera significativa en nuestra cohorte de pacientes. Una explicación plausible de este resultado podría atribuirse a la inclusión en esta categoría de las infecciones relacionadas a catéteres, lo cual podría ofrecer una razón comprensible para la discrepancia observada.

Desde la primera década del siglo XXI se ha reportado un cambio en la tendencia de los patógenos aislados en las infecciones del torrente sanguíneo en los pacientes con neoplasias hematológicas, en donde los microorganismos gram-negativos son ahora los patógenos aislados con más frecuencia (Cattaneo et al., 2008; Gudiol et al., 2013), en nuestro estudio esta tendencia se mantiene, de los 101 patógenos aislados, los microorganismos gram-negativos fueron los más frecuentes (47.5%). El patógeno aislado con más frecuencia en todos los cultivos fue *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (16.8%) seguido por *Escherichia coli* (10.8%). Estos resultados son consistentes con la literatura actual en donde se ha reportado un aumento en el aislamiento de cepas de *E.coli* resistentes a fluoroquinolonas en pacientes con exposición previa a las fluoroquinolonas de manera profiláctica (Cattaneo et al., 2008; Mikulska et al., 2014), haciendo de este hallazgo un desafío en desarrollo con desenlaces aún pendientes de explorar.

El manejo de soporte mediante la transfusión de hemoderivados continúa siendo un pilar esencial en el manejo de pacientes con leucemia aguda, especialmente durante la fase inicial crítica del diagnóstico y la quimioterapia de inducción la cual provoca una marcada pancitopenia, haciendo imperativa la administración hemoderivados (Cannas & Thomas, 2015; Favre et al., 1993). En nuestro estudio se utilizaron 2449 hemocomponentes en el total de nuestra población, con una mediana de unidades transfundidas por internamiento de 9, y una mediana de 3 y 6 para CE y CP respectivamente, siendo inferior a lo presentado en centros con fácil acceso a los hemocomponentes en donde la mediana de CE utilizados se encuentra entre 9-18 y 7-12 para los CP (Favre et al., 1993; Miller et al., 2023). Una explicación a este hallazgo radica en la escasez de hemocomponentes debido a la falta de un suministro externo proveedor de hemocomponentes en los bancos de sangre de los centros médicos de países de bajos y medianos ingresos, en tanto que un modelo de donación basado en la donación por reemplazo y no en donación voluntaria como establece la OMS aumenta los

costos y dificulta aún más esta terapia de soporte indispensable para nuestros pacientes (Barnes et al., 2022; "Towards 100% Voluntary Blood Donation," 2010).

Existe una disparidad significativa en cuanto al manejo de los pacientes con leucemia aguda y las tasas de supervivencia subsiguientes entre los países de ingresos altos y los países de bajos y medianos ingresos, basadas principalmente en el acceso a las tecnologías diagnósticas, terapias de soporte, la disponibilidad de agentes quimioterapéuticos novedosos y el acceso al trasplante de progenitores hematopoyéticos (Gómez-De León et al., 2023). En estudios retrospectivos previos se evidenció que la supervivencia global a 5 años en pacientes con leucemia aguda en nuestro país (35%) es inferior a la de los países con altos ingresos (45%) (Appelbaum et al., 2006; Jaime-Pérez et al., 2014). En nuestro estudio la supervivencia global a los 12 meses en los pacientes con leucemia mieloide aguda fue de 56%, conservando la misma tendencia dispar respecto a lo reportado en países de altos ingresos en donde la supervivencia global a 12 meses fue > al 70% (Borthakur et al., 2019).

A pesar de las limitaciones de nuestro análisis, como la naturaleza parcialmente retrospectiva de los datos, la extensa recopilación de información limitada a un grupo específico de pacientes y el hecho de que todos los pacientes provienen de un único centro, los resultados ofrecen información relevante sobre las múltiples complicaciones que enfrentan los pacientes con leucemia aguda.

CAPÍTULO IX

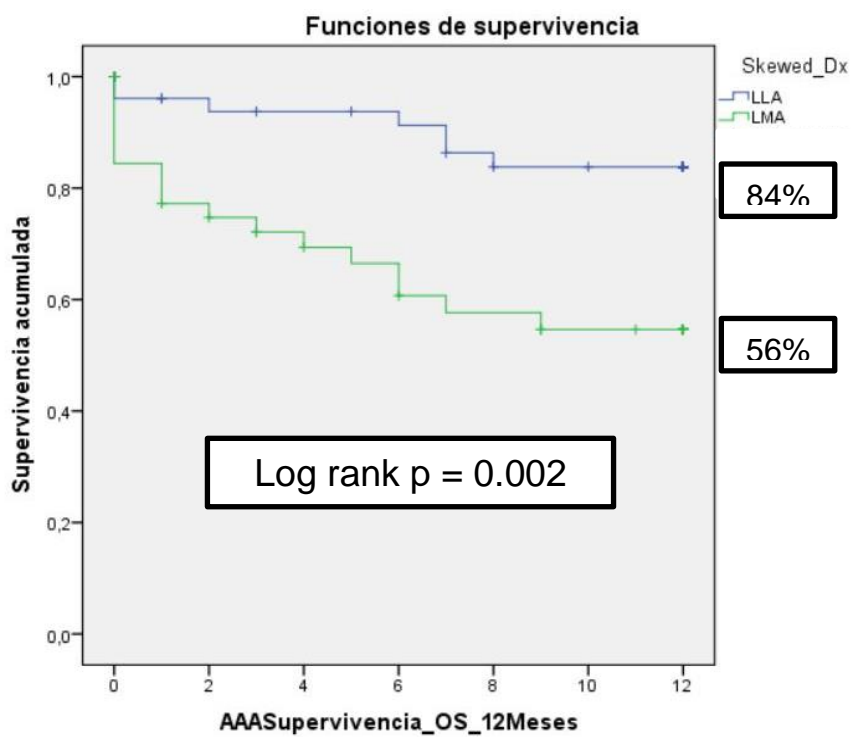
CONCLUSIÓN

En el desarrollo de nuestra investigación, hemos detallado minuciosamente las complicaciones predominantes que afectan a los pacientes con leucemia aguda, destacando principalmente las complicaciones infecciosas. Este análisis revela un panorama complejo y desafiante para aquellos que padecen esta enfermedad. Asimismo, al comparar los desenlaces de sobrevida entre pacientes tratados en países de altos ingresos y aquellos en países de medianos y bajos ingresos, se destaca una disparidad considerable. Estos resultados resaltan la urgente necesidad de implementar estrategias mejoradas en la terapia de soporte y manejo de pacientes con leucemia aguda en entornos con recursos limitados, con un enfoque específico en la prevención y gestión de complicaciones frecuentes para mejorar los resultados clínicos.

CAPÍTULO X

ANEXOS

Figura 1. Sobrevida global de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda



CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

- Appelbaum, F. R., Kopecky, K. J., Tallman, M. S., Slovak, M. L., Gundacker, H. M., Kim, H. T., Dewald, G. W., Kantarjian, H. M., Pierce, S. R., & Estey, E. H. (2006). The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocations. *British Journal of Haematology*, *135*(2), 165–173. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2141.2006.06276.X>
- Atallah, E., Cortes, J., O'Brien, S., Pierce, S., Rios, M. B., Estey, E., Markman, M., Keating, M., Freireich, E. J., & Kantarjian, H. (2007). Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood*, *110*(10), 3547–3551. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2007-06-095844>
- Barnes, L. S., Stanley, J., Bloch, E. M., Pagano, M. B., Ipe, T. S., Eichbaum, Q., Wendel, S., Indrikovs, A., Cai, W., & Delaney, M. (2022). Status of hospital-based blood transfusion services in low-income and middle-income countries: a cross-sectional international survey On behalf of the AABB Global Transfusion Forum. *BMJ Open*, *12*, 55017. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055017>
- Borthakur, G. M., Cortes, J. E., Ravandi, F., Garcia-Manero, G., Kadia, T. M., Jabbour, E., Patel, K., Issa, G. C., Daver, N. G., Ohanian, M. N., Brandt, M., & Kantarjian, H. M. (2019). Fludarabine, Cytarabine, G-CSF and Gemtuzumab Ozogamicin (FLAG-GO) Regimen Results in Better Molecular Response and Relapse-Free Survival in Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia Than FLAG and Idarubicin (FLAG-Ida). *Blood*, *134*(Supplement_1), 290. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2019-126014>
- Cannas, G., & Thomas, X. (2015). Supportive care in patients with acute leukaemia: historical perspectives. *Blood Transfus*, *13*, 205–225. <https://doi.org/10.2450/2014.0080-14>
- Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., & Kröger, N. (2018). The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*, 1–702. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
- Cattaneo, C., Quaresmini, G., Casari, S., Capucci, M. A., Micheletti, M., Borlenghi, E., Signorini, L., Re, A., Carosi, G., & Rossi, G. (2008). Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *61*(3), 721–728. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKM514>
- Delgado-Rodríguez, M., Bueno-Cavanillas, A., López-Gigosos, R., de Dios Luna-Castillo, J., Guillén-Solvas, J., Moreno-Abril, O., Rodríguez-Tuñas, B.,

- Cueto-Espinar, A., Rodríguez-Contreras, R., & Gálvez-Vargas, R. (1990). Hospital stay length as an effect modifier of other risk factors for nosocomial infection. *European Journal of Epidemiology*, *6*(1), 34–39. <https://doi.org/10.1007/BF00155546>
- Favre, G., Fopp, M., Gmiir, J., Tichelli, A. I., Fey, M. F., Tobler, A., Schatzmann, E., Gratwohl, A., Grob, J. P., Glauser, M. P., Calandra Locarno, T., Pedrazzini, A., Cavalli Lugano, F., Cavalli Neuch, F., cantonal, Ho., Siegenthaler St Gallen, P., Schmid, L., Senn Winterthur, H. J., Hany, A., ... Sauter, C. (1993). Factors associated with transfusion requirements during treatment for acute myelogenous leukemia*. *Ann Hematol*, *67*.
- Ferrara, F., & Schiffer, C. A. (2013). Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet (London, England)*, *381*(9865), 484–495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61727-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61727-9)
- Global Cancer Observatory*. (n.d.). Retrieved December 8, 2023, from <https://gco.iarc.fr/>
- Gómez-De León, A., Demichelis-Gómez, R., da Costa-Neto, A., Gómez-Almaguer, D., & Rego, E. M. (2023). Acute myeloid leukemia: challenges for diagnosis and treatment in Latin America. *Hematology*, *28*(1). <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2158015>
- Greer, J. P., Rodgers, G. M., Glader, B. E., Arber, D. A., Means, R. T., List, A. F., Appelbaum, F. R., Dispenzieri, A., & Fehniger, T. A. (2019). *Wintrobe's Clinical Hematology*, *14e*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
- Gudiol, C., Bodro, M., Simonetti, A., Tubau, F., González-Barca, E., Císnal, M., Domingo-Domenech, E., Jiménez, L., & Carratalà, J. (2013). Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*, *19*(5), 474–479. <https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.2012.03879.X>
- Ho, G., Jonas, B. A., Li, Q., Brunson, A., Wun, T., & Keegan, T. H. M. (2017). Early mortality and complications in hospitalized adult Californians with acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, *177*(5), 791–799. <https://doi.org/10.1111/BJH.14631>
- Jaime-Pérez, J. C., Brito-Ramirez, A. S., Pinzon-Uresti, M. A., Gutiérrez-Aguirre, H., Cantú-Rodríguez, O. G., Herrera-Garza, J. L., & Gomez-Almaguer, D. (2014). Characteristics and Clinical Evolution of Patients with Acute Myeloblastic Leukemia in Northeast Mexico: An Eight-Year Experience at a University Hospital. *Acta Haematologica*, *132*(2), 144–151. <https://doi.org/10.1159/000356794>
- Jain, H., Rengaraj, K., Sharma, V., Bonda, A., Chanana, R., Thorat, J., Ronghe, A., Biswas, S., Nayak, L., Tembhare, P., Subramnian, P., Shetty, D., Patkar, N., Bagal, B., & Sengar, M. (2020). Infection Prevalence in Adolescents and Adults With Acute Myeloid Leukemia Treated in an Indian Tertiary Care Center. *JCO Global Oncology*, *6*, 1684–1695. <https://doi.org/10.1200/go.20.00240>
- Lakshmaiah, K. C., Malabagi, A. S., Govindbabu, Shetty, R., Sinha, M., & Jayashree, R. S. (2015). Febrile Neutropenia in Hematological

- Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients. *Journal of Laboratory Physicians*, 7(2), 116. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.163126>
- Mikulska, M., Viscoli, C., Orasch, C., Livermore, D. M., Averbuch, D., Cordonnier, C., & Akova, M. (2014). Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *Journal of Infection*, 68(4), 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.12.006>
- Miller, L., Freed-Freundlich, M., Shimoni, A., Hellou, T., Avigdor, A., Misgav, M., & Canaani, J. (2023). Defining Current Patterns of Blood Product Use during Intensive Induction Chemotherapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 50(5), 456–468. <https://doi.org/10.1159/000529595>
- Philip, C., George, B., Ganapule, A., Korula, A., Jain, P., Alex, A. A., Lakshmi, K. M., Sitaram, U., Abubacker, F. N., Abraham, A., Viswabandya, A., Srivastava, V. M., Srivastava, A., Balasubramanian, P., & Mathews, V. (2015). Acute myeloid leukaemia: challenges and real world data from India. *British Journal of Haematology*, 170(1), 110–117. <https://doi.org/10.1111/BJH.13406>
- Qi-Nan, W., & Zhong-Da, Q. (1989). Infection in Acute Leukemia: An Analysis of 433 Episodes. *Reviews of Infectious Diseases*, 11(Supplement_7), S1613–S1620. https://doi.org/10.1093/CLINIDS/11.SUPPLEMENT_7.S1613
- Redaelli, A., Stephens, J. M., Laskin, B. L., Pashos, C. L., & Botteman, M. F. (2003). The burden and outcomes associated with four leukemias: AML, ALL, CLL and CML. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 3(3), 311–329. <https://doi.org/10.1586/14737140.3.3.311>
- Tober, R., Schnetzke, U., Fleischmann, M., Yomade, O., Schrenk, K., Hammersen, J., Glaser, A., Thiede, C., Hochhaus, A., & Scholl, S. (2023). Impact of treatment intensity on infectious complications in patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(4), 1569–1583. <https://doi.org/10.1007/S00432-022-03995-2>
- Torres-Flores, J., Espinoza-Zamora, R., Garcia-Mendez, J., Cervera-Ceballos, E., Sosa-Espinoza, A., & Zapata-Canto, N. (2020). Treatment-Related Mortality From Infectious Complications in an Acute Leukemia Clinic. *Journal of Hematology*, 9(4), 123. <https://doi.org/10.14740/JH751>
- Towards 100% Voluntary Blood Donation. (2010). *Towards 100% Voluntary Blood Donation: A Global Framework for Action*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305667/>

CAPÍTULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

José Miguel Yáñez Reyes

Candidato para el Grado de
Especialista en Medicina Interna

Tesis: HOSPITALIZACIONES EN ADULTOS CON LEUCEMIA AGUDA:
COMPLICACIONES Y DESENLACES

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos personales: Nacido en Ciudad Victoria, Tamaulipas, el 20 de septiembre de 1992, hijo de Rene Rangel Zúñiga y Marisol Yáñez Reyes

Educación: En enero 2012 inicia la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León finalizando en enero del 2018.

En febrero del 2018 realizó su servicio social en el Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

En marzo del 2020 inició sus estudios de posgrado en el programa de Especialización en Medicina Interna del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.