

Factores pronósticos de muerte temprana en pacientes graves con leucemia mieloide aguda no promielocítica

Prognostic factors of early death in critically ill patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemia

Zuzet Sánchez Acosta^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4971-6758>

Juan Antonio Figueroa Sáez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8995-3315>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rhematologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El tratamiento de los pacientes graves con leucemia mieloide aguda no promielocítica constituye un desafío. La predicción de la supervivencia a través de la identificación de los factores pronósticos de riesgo en las unidades de cuidados intensivos es una herramienta imprescindible en la atención de estos enfermos.

Objetivo: Describir los factores pronósticos de muerte temprana en pacientes graves con leucemia mieloide aguda no promielocítica que son admitidos en la unidad de cuidados intensivos.

Métodos: Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura a través de bases de datos PubMed, Scielo, ScienceDirect, Medline y el motor de búsqueda Google Académico. Se utilizaron como referencia artículos publicados en los últimos diez años.

Análisis y síntesis de la información: Se describen los aspectos generales de los factores pronósticos de muerte temprana en pacientes graves con leucemia mieloide aguda no promielocítica. Se describen los aspectos generales de los factores pronósticos de muerte temprana en pacientes graves con leucemia

mieloide aguda no promielocítica, sus criterios diagnósticos, así como su evolución en las unidades de cuidados intensivos.

Conclusiones: El conocimiento de los factores pronósticos de muerte temprana en pacientes graves con leucemia mieloide aguda no promielocítica permiten el adecuado monitoreo y la creación de estrategias de forma individual para mejorar la sobrevida de estos enfermos en la terapia intensiva.

Palabras clave: factores pronósticos; paciente grave; leucemia mieloide aguda no promielocítica.

ABSTRACT

Introduction: The treatment of severely ill patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemia is a challenge. The prediction of survival through the identification of prognostic risk factors in intensive care units is an essential tool in the care of these patients.

Objectives: To describe the prognostic factors for early death in critically ill patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemia who are admitted to the intensive care unit.

Methods: An exhaustive review of the literature was carried out through databases PubMed, Scielo, ScienceDirect, Medline and the Google Scholar search engine. Articles published in the last ten years were used as references.

Analysis and synthesis of the information: General aspects of prognostic factors for early death in critically ill patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemia are described. Sepsis, respiratory failure and kidney failure, their diagnostic criteria, as well as their evolution in intensive care units.

Conclusions: Knowledge of the prognostic factors for early death in seriously ill patients with non-promyelocytic acute myeloid leukemia allows adequate monitoring and the creation of individual strategies to improve the survival of these patients in intensive care.

Keywords: prognostic factors; critically ill patient; non-promyelocytic acute myeloid leukemia

Recibido: 18/07/2023

Aceptado: 27/12/2023

Introducción

La *leucemia mieloide aguda* (LMA) es una hemopatía maligna de precursores mieloides, consecuencia de un proceso de mutaciones sucesivas en los genes que dirigen y regulan las funciones celulares básicas, lo que trae como consecuencia cambios en la función y expresión de las proteínas; se alteran procesos clave como la diferenciación y la muerte celular programada.⁽¹⁾

Es una enfermedad muy heterogénea que representa el 80 % de todas las leucemias agudas en el adulto. Se describe que es más frecuente en el sexo masculino, con una relación hombre: mujer de 5:1. La mediana de edad al diagnóstico es de 67 años, con una prevalencia de 3,8 por cada 100 000 habitantes y un incremento continuo asociado al aumento de la edad.^(1,2) La incidencia anual de nuevos casos según los datos recogidos por el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos es de 4,1 por 100 000 habitantes. Para el año 2025 se calcula que ocurran alrededor de 59 610 nuevos casos, 39 560 más que lo previsto para el 2022 y se estima que ocurran alrededor de 11 310 muertes por esta enfermedad con un predominio en pacientes adultos.^(3,4)

Se considera una enfermedad agresiva con una tasa de supervivencia global a los 5 años que no supera el 40 % a pesar del tratamiento,^(1,2,3,4) por lo que constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial.

El objetivo fue describir los factores pronósticos de muerte temprana en pacientes graves con leucemia mieloide aguda no promielocítica que son admitidos en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Métodos

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura a través de las bases de datos PubMed, Scielo, ScienceDirect, Medline y el motor de búsqueda Google Académico.

Se utilizaron como referencia artículos publicados en los últimos diez años, en los idiomas inglés y español. Los descriptores utilizados fueron factores pronósticos, paciente grave, leucemia mieloide aguda no promielocítica.

Análisis y síntesis de la información

Los avances en el diagnóstico de la LMA a través de los estudios citogenéticos y moleculares, el tratamiento de soporte con una rigurosa terapia transfusional, la inclusión de antimicrobianos y antifúngicos, la selección adecuada de los candidatos al tratamiento intensivo, las novedosas terapias dianas y el trasplante de precursores hematopoyéticos han permitido, en las últimas décadas, una mejoría sustancial en el pronóstico de los pacientes con LMA.⁽⁵⁾

Como consecuencia de lo anterior, unido al aumento sostenido del envejecimiento poblacional a nivel mundial y a las posibles secuelas por la pandemia de la COVID-19, se describe un incremento de pacientes con LMA atendidos en las UCI,⁽⁶⁾ lo cual no sucedía hace 20 años cuando la sobrevida global de la enfermedad no superaba el 10 %. Para especialistas hematólogos e intensivistas, el tratamiento de los pacientes con LMA es un desafío constante por ser una enfermedad muy agresiva con una alta tasa de mortalidad, sobre todo en países con bajos ingresos.

Se plantea que un número elevado de estos pacientes mueren durante los primeros 60 días del diagnóstico, lo que se denomina mortalidad relacionada con el tratamiento o mortalidad en inducción, o más común, mortalidad temprana, en las cuales las causas más frecuentes son las infecciones, las hemorragias y la hiperleucocitosis.^(1,2,3,4,5,6,7)

La primera fase del tratamiento de la LMA es la inducción. Esta tiene como finalidad lograr la remisión completa y permitir el restablecimiento de la función medular, por lo que es de vital importancia para lograr la supervivencia global de estos pacientes.⁽⁸⁾

El esquema de tratamiento estándar durante esta fase está basado en el uso de arabinósido de citosina por siete días en combinación con una antraciclina por tres días, conocido como esquema 3 + 7. En Cuba, desde el año 2012, se realizan

tratamientos intensivos con altas dosis de daunorrubicina en pacientes menores de 60 años con lo que se logra la remisión en un gran número de pacientes, sin eventos adversos de cardiotoxicidad asociada.^(8,9)

El conocimiento de los factores pronósticos en la LMA en la fase de inducción permite a los hematólogos prever la evolución que tendrán estos pacientes y con ello seleccionar el tratamiento adecuado para mejorar la sobrevida global.⁽¹⁰⁾ Dentro de estos se encuentran la edad mayor de 55 años, la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial y la diabetes *mellitus*, los antecedentes de enfermedad hematológica previa como el síndrome mielodisplásico, los antecedentes familiares, el estado clínico determinado por la escala del Grupo Cooperativo Oncológico del Este (*ECOG*, siglas del inglés: *Eastern Cooperative Oncology Group*); así como otros factores relacionados con la enfermedad como la presencia de fiebre al diagnóstico, la hiperleucocitosis, la creatinina mayor de 1,2 mg/dL y la albúmina menor de 3,5 mg/dL y la elevación de la deshidrogenasa láctica (LDH).^(8,9,10)

Se describen además aquellos relacionados con las características de la masa neoplásica y su malignidad a través de los biomarcadores presentes en el inmunofenotipo, las alteraciones citogenéticas y moleculares específicas como la FLT3-ITD (duplicación interna en tándem) y las mutaciones del gen NPM1 o del CEBPa en pacientes con cariotipo de riesgo intermedio. En conjunto, todos se relacionan y se utilizan para clasificar a los pacientes según el riesgo en alto, intermedio y bajo riesgo.^(11,12)

Algunas complicaciones comprometen la clínica y la estabilidad hemodinámica. Entre ellas, el estado séptico, el fallo hepático agudo, la insuficiencia renal, la falla respiratoria aguda y los eventos adversos a la quimioterapia se asocian a la muerte en los pacientes con leucemias agudas admitidos en la UCI con una mortalidad estimada de hasta un 27 % en hospitales de países desarrollados.^(13,14)

El ingreso en las UCI de pacientes con LMA se realiza debido a una complicación de su enfermedad o a efectos adversos derivados del tratamiento que pueden ser de forma potencial mortales y que requiere una atención multidisciplinaria.⁽¹³⁾ Esto tendría como objetivo conseguir una condición clínica que le permita al enfermo continuar con el tratamiento de su enfermedad de base o darle de alta del hospital

con una calidad de vida aceptable, lo que ha constituido durante mucho tiempo tema de controversia debido a la alta mortalidad y costos que deriva de la admisión de estos pacientes,^(13,14,15) algo que carece de evidencia científica hasta donde se pudo indagar.

La decisión de admisión en la UCI es compleja y en la mayoría de los casos se realiza en situaciones de urgencia en las que muchas veces el médico intensivista carece de información acerca de la enfermedad.⁽¹⁶⁾

Los pacientes oncohematológicos presentan características especiales que los hacen diferentes a la hora de su abordaje en los cuidados críticos. En primer lugar son pacientes inmunocomprometidos por lo que se hace necesario un estricto aislamiento, presentan graves alteraciones de la hemostasia dadas por el sangrado y los eventos tromboembólicos así como el fallo de órgano asociado, lo que requiere de la participación tanto de hematólogos como intensivistas en la toma de decisiones.⁽¹⁷⁾

Los estudios clínicos realizados demuestran la disminución de la mortalidad en pacientes con diagnóstico de cáncer que ingresan en la UCI basado, entre otras razones, en el traslado de manera temprana, la identificación de las complicaciones, así como la implementación de la ventilación mecánica no invasiva por mencionar algunas de ellas.^(16,17)

Varios han sido los factores asociados a mal pronóstico dentro de la terapia intensiva relacionado a esta enfermedad. Se ha demostrado que el ingreso en la UCI de estos pacientes está precedido de alguna inestabilidad fisiológica que aparece varias horas antes el deterioro clínico. Sin embargo, muchas veces pasa desapercibida o no se toma en cuenta, lo que trae como consecuencia pérdida de tiempo en el inicio del tratamiento intensivo y se asocia a un aumento de la mortalidad.⁽¹⁸⁾ La admisión precoz de los pacientes oncológicos críticos y entre estos las hemopatías malignas se ha identificado como un factor independiente asociado a mayores tasas de supervivencia.⁽¹⁷⁾

El uso de la ventilación mecánica invasiva (VMI) es otro de los factores de mal pronóstico que se ha asociado a la disminución de la supervivencia de estos pacientes.⁽¹⁹⁾ La insuficiencia respiratoria de causa infecciosa o no, es la primera causa de admisión de los pacientes oncohematológicos en la UCI;^(14,17,18) sin

embargo, existen reportes desde principios de siglo que demuestran que la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) permite evitar la intubación en el paciente inmunodeprimido.⁽¹⁹⁾

La neutropenia está presente en estos enfermos durante el período de inducción y es uno de los factores más importantes que predispone al desarrollo de las infecciones y a complicaciones como la sepsis o choque séptico, que de forma general requieren de traslado de estos enfermos a la UCI.⁽²⁰⁾

El fracaso renal agudo, es una disfunción orgánica habitual en este tipo de pacientes. Suele ser de causa multifactorial, ya sea debido a la enfermedad, como consecuencia del tratamiento o en relación con complicaciones como la sepsis y es uno de los factores que se asocian con mal pronóstico de supervivencia.⁽²¹⁾

El síndrome de lisis tumoral es una complicación metabólica letal resultante de la rápida destrucción de células malignas de forma espontánea o durante el tratamiento, caracterizado por hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia que conducen a un fallo renal agudo. Su incidencia ha disminuido por la incorporación del alopurinol como medida preventiva en el inicio del tratamiento de inducción en estos enfermos, pero se describe como un factor de mal pronóstico una vez instaurado.⁽²²⁾

Todo lo descrito demuestra que identificar de manera temprana los factores de riesgo asociados al mal pronóstico en los pacientes con hemopatías malignas puede aumentar su supervivencia en las UCI y para ello se debe contar con herramientas como son los protocolos de actuación frente a las diferentes enfermedades.

Referencias bibliográficas

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, *et al.* Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood.* 2022;140(12):1345-77. DOI: [10.1182/blood.2022016867](https://doi.org/10.1182/blood.2022016867)
2. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: William's Hematology. 10th ed. New York: McGraw-Hill. 2021. p.2845-3017.

3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778-89. DOI: [10.1002/ijc.33588](https://doi.org/10.1002/ijc.33588)
4. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48. DOI: [10.3322/caac.21763](https://doi.org/10.3322/caac.21763)
5. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2019 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018;93(10):1267-91. DOI: [10.1002/ajh.25214](https://doi.org/10.1002/ajh.25214) .
6. Zeilinger EL, Lubowitzki S, Unseld M, Schneckenreiter C, Heindl D, Staber PB, *et al.* The impact of COVID-19 on cancer care of outpatients with low socioeconomic status. *Int J Cancer*. 2022;151(1):77-82. DOI: [10.1002/ajh.25214](https://doi.org/10.1002/ajh.25214)
7. López-Fernández T, Martín A, Santaballa A, Montero A, García R, Mazón P, *et al.* Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice, Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474-86. DOI: [10.1016/j.rec.2016.12.041](https://doi.org/10.1016/j.rec.2016.12.041) .
8. Quintero-Sierra Y, Hernández-Padrón C, Romero-González A, Concepción-Fernández Y, Macía-Pérez I, Llerena-Moreno D, *et al.* Incorporación de las altas dosis de antraciclina en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda del adulto. *Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter*. 2019 [acceso 21/01/2024];35(1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/942>
9. Quintero Y, Concepción Y, Hernández C, Romero A, Macía I, Lam RM. Supervivencia de pacientes adultos con leucemia mieloide aguda no promielocítica tratados con altas dosis de antraciclina. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter*. 2020 [acceso 21/01/2024];36(1):e1105. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1105>
10. Jahic A, Iljazovic E, Hasic S, Arnautovic AC, Sabitovic D, Mesanovic S, *et al.* Prognostic parameters of acute myeloid leukaemia at presentation. *Med Arch*. 2017;71(1):20-4. DOI: [10.5455/medarh.2017.71.20-24](https://doi.org/10.5455/medarh.2017.71.20-24)
11. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33:299-312. DOI: [10.1038/s41375-018-0357-9](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0357-9)
12. Yusoff YM, Seman ZA, Othman N, Kamaluddin NR, Esa E, Zulkipli NA, *et al.* Identification of FLT3 and NPM1 Mutations in Patients with Acute Myeloid

Leukaemia. Asian Pac J Cancer Prev. 2019;20(6):1749-55. DOI: [10.31557/APJCP.2019.20.6.1749](https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.6.1749)

13. Ferreres Franco J. Predicción de la Mortalidad de pacientes con enfermedad hematológica que requieren ingreso en la Unidad de cuidados intensivos. [tesis de doctorado]. España: Universidad Valencia; 2012 [acceso 21/04/2024]. Disponible en:

http://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/28765/Tesis%20Hemato%20Jose_T%20Edtulos%20Nov2012%2017%20x%2024.pdf?sequence=1

14. de Vries VA, Müller MCA, Arbous MS, Biemond BJ, Blijlevens NMA, Kusadasi N, et al. Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care. Crit Care Med. 2019;47(2):e120-8. DOI: [10.1097/CCM.0000000000003526](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003526)

15. Díaz-Díaz D, Villanova Martínez M, Palencia Herrejón E. Pacientes oncológicos ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos. Análisis de factores predictivos de mortalidad. Med Intensiva 2018;42(6):346-353 DOI: [10.1016/j.medin.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.medin.2018.02.001)

16. Azoulay E, Schellongowski P, Darmon M, Bauer PR, Benoit D, Depuydt P, et al. The intensive care medicine research agenda on critically ill oncology and hematology patients. Care Med. 2017;43(9):1366-82. DOI: [10.1007/s00134-017-4884-z](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4884-z)

17. Pohlen M, Thoennissen NH, Braess J, Thudium J, Schmid C, Kochanek M, et al. Patients with Acute Myeloid Leukemia Admitted to Intensive Care Units: Outcome Analysis and Risk Prediction. PLoS One. 2016;11(8):e016087. DOI: [10.1371/journal.pone.0160871](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160871)

18. Vijenthira A, Chiu N, Jacobson D, Freedman Z, Cheung M, Goddard S, et al. Predictors of intensive care unit admission in patients with hematologic malignancy. Sci Rep. 2020;10:21145. DOI: [10.1038/s41598-020-78114-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-78114-7)

19. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001;344:481-7. DOI: [10.1056/NEJM200102153440703](https://doi.org/10.1056/NEJM200102153440703)

20. Scott MC. Defining and Diagnosing Sepsis. Emerg Med Clin North Am. 2017;35(1):1-9. DOI: [10.1016/j.emc.2016.08.002](https://doi.org/10.1016/j.emc.2016.08.002)

21. Malyszko J, Bamias A, Danesh FR, Debska-Slizien A, Gallieni M, Gertz MA, *et al.* KDIGO controversies conference on onco-nephrology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cáncer after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2020;98(6):1407-18. DOI: [10.1016/j.kint.2020.07.012](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.012).
22. Klemencic S, Perkins J. Diagnosis and management of oncologic emergencies. *West J Emerg Med.* 2019;20(2):316-22. DOI: [h10.5811/westjem.2018.12.37335](https://doi.org/10.5811/westjem.2018.12.37335)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.