



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Hiperleucocitosis como predictor de mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

P R E S E N T A:

CLAUDIA LORENA TORRES ROMERO

TESIS

Que para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

DIRECTOR(A) DE TESIS:

DR. JOSE GABRIEL PEÑALOZA GONZÁLEZ

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, CD. MX., 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO:.....	2
EPIDEMIOLOGIA:.....	4
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACION	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
HIPÓTESIS	10
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	10
OBJETIVO GENERAL:	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	10
METODOLOGÍA.....	11
DISEÑO DE INVESTIGACION:	11
DEFINICION DE LA POBLACION:	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:.....	11
• CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	11
• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	11
DEFINICIÓN DE VARIABLES	12
TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.	13
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.	13
DISCUSIÓN.....	20
CONCLUSIÓN.....	21
RECURSOS	22
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
BIBLIOGRAFÍA	25

INTRODUCCION.

La leucemia aguda linfoblástica es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y/o a sangre periférica. Por morfología se define como linfoblasto aquella célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con nucléolo visible (1)

La leucemia linfoblástica aguda es la forma más frecuente de cáncer en la edad infantil y comprende un 30% de todas las neoplasias a esta edad, con una incidencia anual de 3,5 pacientes nuevos por cada 100.000 niños. Los enormes progresos realizados en los últimos 20 años se basan principalmente en las siguientes etapas: una primera fase de “inducción a la remisión”, que tiene como objetivo la desaparición de todos los signos macro y microscópicos de la enfermedad, se utilizaron para ello drogas de acción rápida, no necesariamente mielosupresoras. Una segunda fase de “consolidación” teniendo por objeto destruir los santuarios tumorales especialmente en el sistema nervioso central y reducir células potencialmente resistentes al tratamiento inicial. Una tercera y última fase de “mantenimiento”, de duración más larga, entre dos y tres años, con objetivo de eliminar la enfermedad residual a nivel sistémico. (2)

La hiperleucocitosis se define como un aumento mayor de 100,000 leucocitos/mm³ en sangre periférica, y es considerada una urgencia oncológica. Es clínicamente significativa cuando sobrepasa los 200,000 leucocitos/mm³ en leucemia mieloide aguda, y los 300,000 leucocitos/mm³ en leucemia linfoblástica aguda. Se presenta en el 9 al 14% de las leucemias linfoblásticas agudas, y en el 9 al 22% de las leucemias mieloblásticas agudas. Se produce un aumento de la viscosidad sanguínea que puede ocasionar leucostasis consistente en lesión endotelial y oclusión vascular por las células leucémicas.

El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al sexo, la leucemia linfoblástica aguda predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las

leucemias agudas. Esta afirmación está basada en: 1) existe una estrecha asociación de la leucemia linfoblástica aguda, 2) algunas traslocaciones cromosómicas, es mayor en los familiares de pacientes con leucemia aguda y 3) determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia (síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Bloom, Fanconi). Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las leucemia linfoblástica aguda. La más antigua es la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), que tiene una aceptación universal, pero que, en la actualidad, ya casi no se utiliza. Se clasifican en: L1, L2 y L3. Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas, éstas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las traslocaciones son las más frecuentes.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO:

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombocitopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre). A veces, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea (MO), estos pacientes presentan artralgias. La presentación clínica de las leucemias linfoblásticas agudas de estirpe T (un 15% del total) posee unos rasgos característicos, generalmente son de mayor edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico, no es raro que estos niños debuten con una masa mediastínica y tienen una incidencia mayor de afectación del sistema nervioso central al diagnóstico.

El diagnóstico además de la clínica se apoya por medio de un hemograma, donde generalmente encontramos una leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos, representando afección de 2 a 3 líneas celulares; en la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no siempre aparecen). El diagnóstico definitivo siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenético del aspirado de la médula ósea. No deberemos iniciar un tratamiento sin haber obtenido una muestra de la misma (solo en los casos en los que esté comprometida la vida del paciente). La presencia de al menos un 25% de blastos en la médula ósea confirmará el diagnóstico.⁽³⁾

Estimaciones de la incidencia de hiperleucocitosis en leucemia linfoblástica aguda puede ser más precisa que para la leucemia mieloblástica aguda, debido a una tasa de mortalidad temprana más baja (2-6%). Rara vez se observa leucostasis en leucemia linfoblástica aguda, sin embargo el manejo inmediato se centra principalmente en la prevención y el tratamiento de la lisis tumoral y coagulación intravascular diseminado. El desafío en cuanto a la hiperleucocitosis radica en el desarrollo de estrategias para superar el alto riesgo de recaída en lugar de prevenir las muertes tempranas relacionadas con la leucostasis. En general, la incidencia de hiperleucocitosis en la leucemia linfoblástica aguda oscila entre 10% y 30% y parece ser mayor en dos edades grupos: los lactantes suelen presentar leucocitosis extrema, afectación extramedular y hepato esplenomegalia masiva y un segundo pico en el segundo década de la vida⁽⁴⁾

Por otro lado, según Porcu, P; la hiperleucocitosis se observa en el 10 al 30 por ciento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada. La incidencia parece ser mayor en lactantes, pacientes de entre 10 y 20 años, varones y personas con fenotipo de células T.⁽⁵⁾

Si bien, puede afectar a cualquier órgano, los más frecuentes afectados son el cerebro y el pulmón; como existe riesgo de lisis tumoral, el tratamiento de ésta debe ser instaurado rápidamente con hiperhidratación alcalina y alopurinol o urato oxidasa recombinante. Un niño con una leucocitosis mayor a 100.000/mm³ debe ser derivado rápidamente a un centro de atención de tercer nivel para su correcta evaluación y tratamiento.

Se deben realizar hemograma completo, electrolitos plasmáticos, calcemia, fosfatemia, pruebas de función renal y de coagulación. La sintomatología está dominada por el compromiso neurológico y pulmonar, que se manifiesta como: compromiso de conciencia variable, visión borrosa, diplopía, convulsiones, edema de papila, disnea, hipoxia y cianosis; también se describe priapismo, engrosamiento del clítoris, dactilitis y datos de dificultad respiratoria. Se debe evitar aumentar la viscosidad con transfusiones innecesarias (especialmente de glóbulos rojos) tratando de alcanzar niveles de hemoglobina normales. Si el recuento plaquetario es menor de 20.000/mcL, se debe transfundir plaquetas para disminuir el riesgo de hemorragias. El recambio sanguíneo con

2 volemias o la leucoaféresis pueden disminuir rápidamente el número de leucocitos y mejorar la coagulopatía. La recomendación de la Academia Americana para leucoaféresis para hiperleucocitosis es categoría I (terapia de primera línea) y recomendación grado IB (recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad) para leucostasis. ⁽⁶⁾

La presente investigación tiene como objetivo determinar el impacto en la mortalidad al debutar con hiperleucocitosis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticados en un periodo de tiempo establecido en el Hospital Juárez de México.

EPIDEMIOLOGIA:

Una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adolescentes alrededor del mundo es el cáncer. Según las últimas estimaciones hechas por Globocan 2018, cada año se diagnostican aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo, de los cuales, más de 200,000 ocurren en niños y adolescentes ⁽⁷⁾. Es un problema de Salud Pública ya que es una de las principales causas de mortalidad por enfermedad en este grupo de edad y tiene un gran impacto físico, social, psicológico y económico, tanto para el paciente como para sus familiares.

Situación Nacional:

El cáncer infantil en México es un problema de salud pública, al ser la principal causa de muerte por enfermedad entre los 5 y 14 años de edad, cobrando más de 2,000 vidas anuales. Comparado con las enfermedades neoplásicas en los adultos, el cáncer en la infancia y adolescencia representa una proporción baja, ya que solo el 5% de los casos de cáncer ocurren en niños. Sin embargo, esta enfermedad representa una de las principales causas con mayor número de años de vida potencialmente perdidos, ya que se estima que cada niño que no sobrevive al cáncer, pierde en promedio 70 años de vida productiva, además de ser un factor negativo para la salud emocional y la dinámica familiar. De acuerdo con las proyecciones de la Población de los municipios de México 2010-2030 del Consejo Nacional de Población (CONAPO), hasta el 2018 la población de niños y adolescentes entre los 0 y los 19 años fue de 44,697,145; de los cuales 26,493,673 no cuentan con ningún tipo de Seguridad Social. En México, de acuerdo con los registros del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CeNSIA), la

supervivencia global estimada es a 5 años para todos los tipos de cáncer en menores de edad. En Unidades Médicas Acreditadas (UMA) para la atención de esta enfermedad, es del 56%. Si bien esto representa un avance significativo en relación a años previos, México aún se encuentra por debajo de los estándares encontrados en países desarrollados, donde se espera que el 80% de los pacientes se curen. Se encuentra reportado entre las principales causas de mortalidad para los grupos de 1 a 4 años y de 5 a 14 años de edad. Para el primer grupo, las neoplasias malignas en niñas y niños ocuparon el lugar número 5 en el año 2006 y el lugar número 3 para el año 2011.

Para el grupo de 5 a 9 años de edad, el cáncer es la principal causa de muerte, mientras que para el grupo de 10 a 14 años de edad, es la segunda causa de muerte, únicamente precedida por accidentes. ⁽⁸⁾ Respecto a las tasas de mortalidad (por 100,000 habitantes) los adolescentes entre los 15 y los 19 años de edad tuvieron la mayor tasa de mortalidad con 6.88, mientras que la menor tasa de mortalidad fue para el grupo de edad entre los 0 y los 4 años con 4.35. Entre los 5 y los 14 años las tasas se mantuvieron similares entre ambos grupos con 4.60 (5 a 9 años) y 4.54 (10 a 14 años) ⁽⁹⁾.

Situación internacional:

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad entre los niños y los adolescentes en todo el mundo. La probabilidad de sobrevivir a un cáncer diagnosticado a esa edad depende del país de residencia: en los países de ingresos altos, más del 80% de los niños afectados de cáncer se curan, pero en muchos países de ingresos medianos y bajos la tasa de curación es de solo el 15% al 45% ⁽¹⁰⁾.

Esas tasas de curación más bajas se pueden deber al retraso en el diagnóstico o a la detección de la enfermedad cuando ya se encuentra en un estadio avanzado, la ausencia de diagnóstico preciso, la falta de tratamientos disponibles, el abandono de las pautas terapéuticas, la muerte por la toxicidad (los efectos secundarios) causada por los medicamentos y las recidivas evitables. Cabe señalar que la mejora del acceso a la atención oncológica para los niños, que incluye técnicas y fármacos esenciales, puede

mejorar las tasas de recuperación, resulta muy rentable y es viable en todos los lugares (11).

ANTECEDENTES

Los progresos obtenidos en la segunda mitad del siglo XX en el diagnóstico, tratamiento y curación de las enfermedades malignas del niño y del adolescente constituyen uno de los logros más significativos en el campo de la oncología y puede asemejarse a otros múltiples logros alcanzados por la pediatría. (12)

La quimioterapia fue introducida a fines de la década del 40 por Goodman y Gilman (mostaza nitrogenada) y por Farber (aminopterina, precursor del methotrexato), y es uno de los pilares del tratamiento del cáncer infantil. Actualmente hay en uso más de 30 drogas aprobadas internacionalmente e incorporadas en los protocolos del PINDA y una decena de otras en fase 2 o 3 (protocolos experimentales). (13)

La quimioterapia comenzada a desarrollarse en la década del 50 logró mejorar las posibilidades de curación al ejercer una acción generalizada en todo el organismo, por lo cual resultó eficaz en los cánceres hematológicos, que desde la partida comprometen todo o gran parte del organismo y también contribuyó a disminuir las recaídas que se producían por metástasis microscópicas a distancia (no evidenciables clínicamente) de los tumores sólidos tratados solo con cirugía. (14)

Existen dos formas de alcanzar una pronta reducción de la cuenta de glóbulos blancos en un paciente diagnosticado con leucemia aguda: la pronta administración de quimioterapia o la leucoaféresis. Mientras que los beneficios y riesgos de ambos métodos permanecen no concluyentes, se recomienda empezar la quimioterapia con prontitud en todos los pacientes con hiperleucocitosis, y que la leucoaféresis se limite a pacientes con indicaciones precisas. (15)

El inicio temprano de la quimioterapia al momento que el diagnóstico ha sido confirmado, está recomendado. En un estudio realizado *por Mehmet Akif Ozdemir et al*, se aplicaron bajas dosis de prednisona en las primeras 12 a 24 horas de hospitalización como terapia de inducción a la remisión, y no se realizaron leucoaféresis o exanguíneotransfusión. La dosis inicial de prednisona fue de 6mg/m²/24 horas como infusión endovenosa diaria. En

los siguientes días, en orden de disminuir la cuenta de glóbulos blancos se aumentaron las dosis cada día, hasta llegar a una dosis total de 60 mg/m²/24h a los 50 días. Todos los pacientes demostraron una reducción significativa de la cuenta de los glóbulos blancos hasta en un 93.1% en el día 50.

En el estudio de *Hiroto Inaba et al*, donde se revisaron 579 pacientes con leucemia mieloide aguda e hiperleucocitosis, el 100% de los pacientes fueron tratados con líquidos endovenosos continuos para la hidratación. Además, la mayoría recibió alopurinol y bicarbonato de sodio o urato oxidasa. La hidratación endovenosa disminuye la viscosidad sanguínea. Se recomienda la hidratación con solución salina normal a 3L/m²/24 horas, o 200 ml/kg/día si el paciente pesa igual o menos de 10 kg. La alcalinización urinaria puede llevarse a cabo por la adición de bicarbonato de sodio de 50-100 mEq/L, para mantener un pH urinario entre 7 y 7,5 (con pH <7 mayor riesgo de nefropatía úrica y con pH >7,5 mayor riesgo de nefropatía por cristales de fosfato cálcico).

La leucoaféresis tiene la ventaja de remover gran número de células (aproximadamente 10¹¹ a 10¹²) sin la pérdida de grandes volúmenes de sangre. La desventaja de este procedimiento es la necesidad de contar con un cáteter venoso central, también puede disminuir la cuenta de plaquetas junto con los glóbulos blancos y el aumento de rebote rápido de los blastos luego de leucoaféresis, a menos que otra terapia citoreductora se inicie. ⁽¹⁶⁾ Como regla, una citoreduccion controlada con prednisona es adecuada para un conteo de leucocitos < 400 000/μL. Si fuera indicado, la exsanguineotransfusion es preferible en niños pequeños (<12 - 15 kg de peso), pero por la contaminación y las complicaciones asociadas a la transfusión, esto se aplica cada vez menos. ⁽¹⁷⁾

La evidencia respecto a la leucoaféresis es controvertida, pero se ha utilizado para la leucoreducción en pacientes con leucemia con hiperleucocitosis. Sin embargo no hay datos claros que demuestren un beneficio para utilizar rutinariamente este procedimiento, por lo que se prefiere la quimioterapia antes de leucoaféresis. Se han implementado varias intervenciones en un intento de mejorar los resultados en pacientes con hiperleucocitosis sintomática. La mayoría son de apoyo e incluyen la optimización de la coagulación, la hiperhidratación y la administración de alopurinol.

La presencia de hiperleucocitosis puede provocar varias complicaciones, como leucostasis, síndrome de lisis tumoral y coagulación intravascular diseminada, la primera más estrechamente asociado con leucemia mieloblástica que con leucemia linfoblástica. El mayor tamaño de los mieloblastos, en comparación con los linfoblastos, puede contribuir a la mayor frecuencia de hemorragia intracerebral en pacientes con leucemia mieloblástica. Estas células no circulan con facilidad a través de los vasos pequeños, lo que provoca secuestro, daño vascular y hemorragia. Los trastornos metabólicos y la insuficiencia renal fueron las principales causas de morbimortalidad precoz en pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

La leucostasis sintomática puede precipitarse por aumentos en la viscosidad de la sangre total después de transfusiones de glóbulos rojos. Estas transfusiones se deben suspender, si es posible, hasta que se reduzca el recuento de blastos. Si es necesaria una transfusión, se debe administrar lentamente una sola unidad de glóbulos rojos durante algunas horas o durante el procedimiento de leucoaféresis. Se fomenta la hiperhidratación. Los pacientes también deben recibir transfusiones profilácticas de plaquetas para mantener un recuento de más de 20 a 30 000/microlitro hasta que se reduzca el recuento de leucocitos y se estabilice la situación clínica. En pacientes con leucemia linfoblástica aguda, la hiperleucocitosis rara vez se complica con leucostasis y la tasa de muerte temprana es inferior al 5%. El desafío del manejo de la leucostasis en leucemia linfoblástica aguda implica la prevención del síndrome de lisis tumoral, la coagulación intravascular diseminada y el mayor riesgo de recaída (aproximadamente el 50% a los cuatro años).⁽¹⁸⁾

Lichtman y Rowe demostraron que la viscosidad de la sangre no está elevada en la mayoría de los estados hiperleucocíticos porque el aumento del leucocito suele compensarse con una reducción del eritrocrito. Por la misma razón, deben evitarse las transfusiones de hemoderivados antes de la leucoaféresis, ya que pueden desencadenar el desarrollo de leucostasis. Si es necesario, la transfusión debe administrarse lentamente después del procedimiento de leucoaféresis. Además, los diuréticos también pueden provocar aumento de la viscosidad de la sangre y debe retrasarse hasta leucocitos se reduzcan.⁽¹⁹⁾

El tratamiento definitivo de la hiperleucocitosis corresponde al inicio de quimioterapia apropiada tan pronto como sea posible. Se debe iniciar monitoreo continuo de signos vitales, saturación de oxígeno, balance de ingresos y egresos, cuantificación de diuresis, peso y contar con al menos un acceso venoso. Hidratación adecuada con medidas de prevención de síndrome de lisis tumoral. Sostén transfusional: Transfundir plaquetas cuando el recuento sea menor a $20.000/\text{mm}^3$ debido al riesgo de hemorragia en sistema nervioso central. La citoreducción gradual puede utilizarse prednisona en la leucemia linfoblástica aguda con dosis de $15\text{-}30\text{ mg/m}^2/\text{día}$, hidroxiurea o dosis bajas de citarabina. Se prefiere mantener valor de hemoglobina $<8\text{ g/dl}$. Los siguientes procedimientos deberán ser indicados por el hematooncólogo tratante valorando la mejor opción para cada paciente en particular. ⁽²⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda es un problema mundial, siendo la población pediátrica los principales afectados. La hiperleucocitosis se considera factor de alto riesgo para la evolución, aumentando el riesgo de mortalidad, incluso en el debut de la enfermedad de un 20 hasta un 30% en la primera semana. Se caracteriza por producir leucostasis, llegando a disfunción orgánica por compromiso de la microvasculatura con complicaciones asociadas. Iniciar oportunamente la inducción a la remisión con la quimioterapia reduce el número circulante de globulos blancos (blastos) y decrece su producción, siendo el principal tratamiento para mejorar sobrevida.

JUSTIFICACION

La leucemia linfoblástica tiene hasta un 80% de curación si se aporta diagnóstico y tratamiento oportuno, siendo importante el debut de la misma para considerarla de alto o bajo riesgo. La hiperleucocitosis es una pieza fundamental para considerarse de alto riesgo, por lo que su detección e intervención oportuna probablemente disminuirá días de estancia intrahospitalaria así como el riesgo de mortalidad asociada a la misma. De la misma forma, el inicio temprano con la primera fase de la quimioterapia, disminuiríamos el riesgo de mortalidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Debutar con hiperleucocitosis es realmente un factor predictor de mortalidad para la población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda?

HIPÓTESIS

H₀: La hiperleucocitosis no predice una mayor mortalidad en los pacientes que debutan con leucemia linfoblástica aguda

H_A: La hiperleucocitosis predice una mayor mortalidad en los pacientes que debutan con leucemia linfoblástica aguda.

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar los casos de mortalidad asociados a pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que presentaron hiperleucocitosis

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la incidencia de mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda con hiperleucocitosis.
- Determinar principal inmunofenotipo encontrado en aquellas leucemias linfoblásticas agudas debutantes con hiperleucocitosis
- Definir cual fue la principal traslocación cromosómica por reordenamiento genético asociada en leucemias linfoblásticas agudas con hiperleucocitosis
- Identificar tiempo de inicio de la quimioterapia posterior al diagnóstico por aspirado de médula ósea
- Mencionar cuantos pacientes ingresaron a terapia intensiva pediátrica para manejo

METODOLOGÍA

DISEÑO DE INVESTIGACION:

Estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo. Se revisarán expedientes de los pacientes atendidos en Hospital Juárez de México dentro de un periodo comprendido de Enero del 2018 a Diciembre del 2021.

DEFINICION DE LA POBLACION:

La población consiste en todos los pacientes menores de 17 años 11 meses, con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que debutaron con hiperleucocitosis que han estado hospitalizados en el Hospital Juárez de México durante el periodo comprendido de Enero del 2018 a Diciembre del 2021.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- 1.-Pacientes menores a 17 años 11 meses.
- 2.- Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda por aspirado de médula ósea con o sin hiperleucocitosis
- 3.- Pacientes que cumplan con $>100.000/\text{mm}^3$ leucocitos en hemograma
- 4.- Pacientes que debuten con hiperleucocitosis

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes dados de alta (traslado/voluntaria)
2. Datos incompletos del expediente clínico

DEFINICIÓN DE VARIABLES

La variable dependiente es incidencia de hiperleucocitosis en la leucemia linfoblástica aguda. Las variables independientes se muestran a continuación:

Variable	Definición operacional	Calificación	Tipo de variable
Género	Condición de una persona que diferencia entre masculino y femenino	1. Femenino 2. Masculino	Cualitativa nominal Dicotómica
Edad	Tiempo cronológico medido en años cumplidos por el paciente	1 mes – 17 Años 11 meses	Discreta Cuantitativa
Linaje en leucemia Linfoblástica (inmunofenotipo)	Proliferaciones neoplásicas de células hematopoyéticas inmaduras cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución de la producción de las células sanguíneas normales	1. Celulas B 2. Celulas T	Cualitativa
Hiperleucocitosis	Leucocitos >100.000/mm ³	1. >100.000/mm ³ 2. >200.000/mm ³ 3. >300.000/mm ³	Cuantitativa
Inmunofenotipo	Característica para asignar el linaje a la proliferación blástica una vez definido el diagnóstico morfológico, útil para predecir el comportamiento de las poblaciones linfocitarias.	1. CD10 2. CD19 3. CD22 4. CD33 5. CD 5 6. CD7 7. CD2 8. CD13 9. CD14 10.TDT	Cualitativo
Traslocación cromosómica (reordenamiento genético)	Es el desplazamiento de un segmento de un cromosoma a un nuevo lugar en el genoma.	1. t(1:19)(q23;p13) 2. t(9:22)(q34;p11) 3. t(4:11)(q21;p23) 4. t(12:21)(p13;q22)	Cualitativa
Mortalidad	Expresa la magnitud con la que se presenta la muerte en una población en un momento determinado	1. Positivo 2. Negativo	Cualitativa

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se revisaron la totalidad de expedientes de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda en el período comprendido de Enero del 2018 a Diciembre del 2021; la lista de casos se obtuvo del registro general de pacientes del servicio de Oncología pediátrica.

Se recabaron las siguientes variables: expediente, edad al diagnóstico, fecha de diagnóstico, sexo, fecha de inicio de tratamiento, muerte, reordenamientos genéticos, inmunofenotipo y cuenta leucocitaria, y se les dio seguimiento por 3 años (1095 días) de forma retrospectiva a través de la revisión del expediente clínico.

Para la recopilación de la información se utilizó el programa Excel, así como también para la elaboración de gráficos y estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media y porcentaje), y para el análisis estadístico encaminado al contraste de nuestra hipótesis, empleamos el programa SPSS Statistics IBM, utilizando para tal efecto curvas de supervivencia de Kaplan-Meier analizadas mediante Log-Rank.

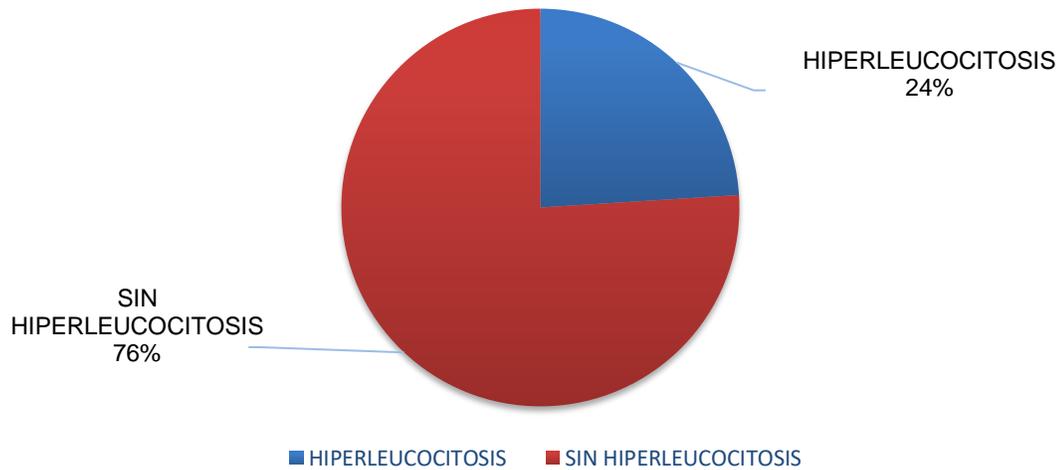
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes de 41 pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Juárez de México del periodo comprendido de Enero del 2018 a Diciembre del 2021. Del total de expedientes revisados, no se eliminó ningún caso.

La edad en la cual se diagnosticó la leucemia linfoblástica aguda tuvo una mediana de 9 años y una media de 8 años 6 meses; sin embargo, el rango de edades fue de 1 mes de vida hasta 17 años con 11 meses, con una desviación estándar de 4 años 7 meses. La edad media en aquellos que debutaron con hiperleucocitosis fue de 7 años 8 meses y una mediana de 9 años.

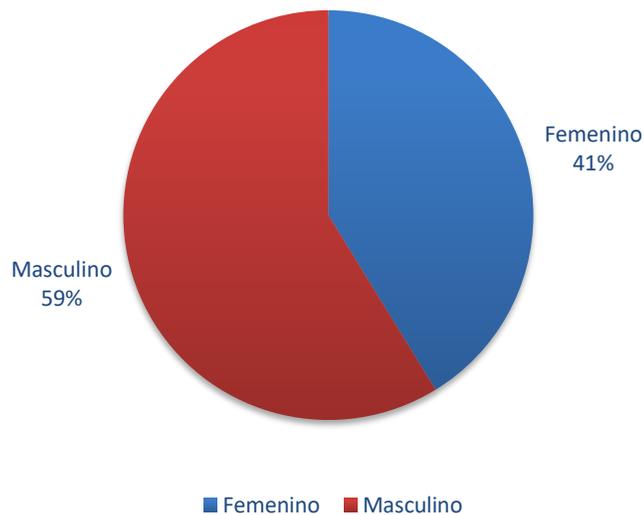
De los 41 pacientes analizados, 10 de ellos debutaron con hiperleucocitosis ($>100,000/\text{mm}^3$), siendo $435,000/\text{mm}^3$ la cifra más alta y $109,000/\text{mm}^3$ la más baja. Se obtuvo una media de $221,970/\text{mm}^3$ y una mediana de $183,950/\text{mm}^3$.

Gráfica 1. Total de población= 41 pacientes

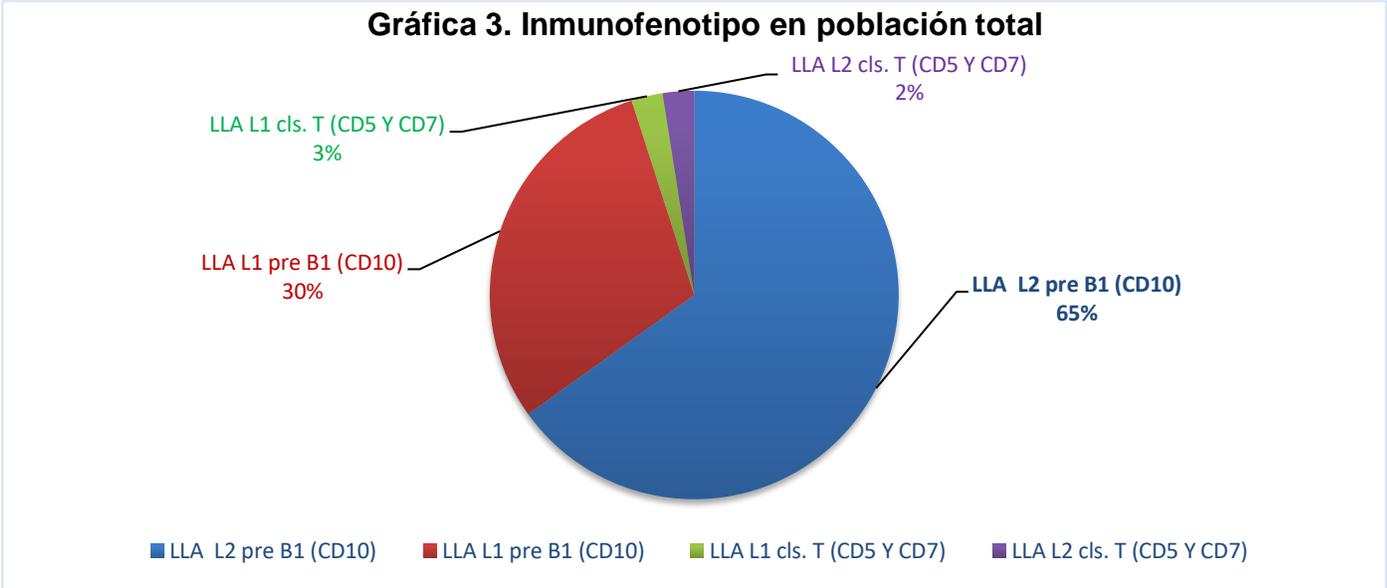


De la población general 17 fueron mujeres (41.4%) y 24 fueron hombres (59%), mientras que en aquellos que debutaron con hiperleucocitosis, se encontraron 5 hombres (50%) y 5 mujeres (50%).

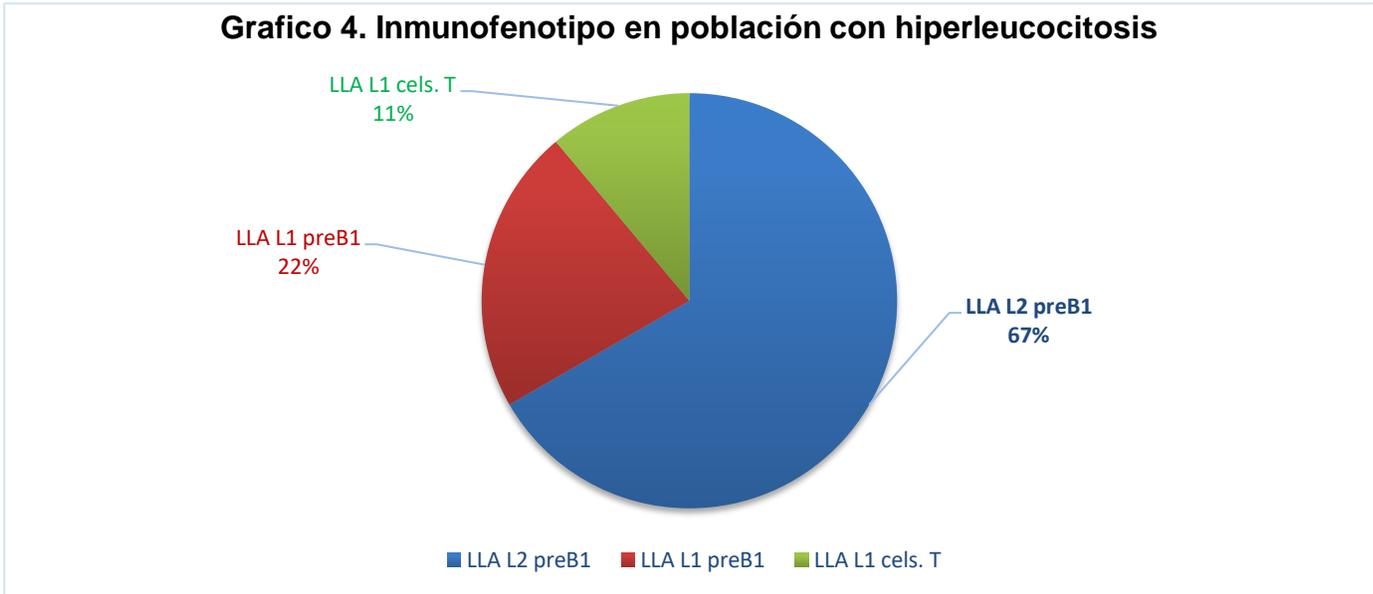
Gráfica 2. Distribución por género %



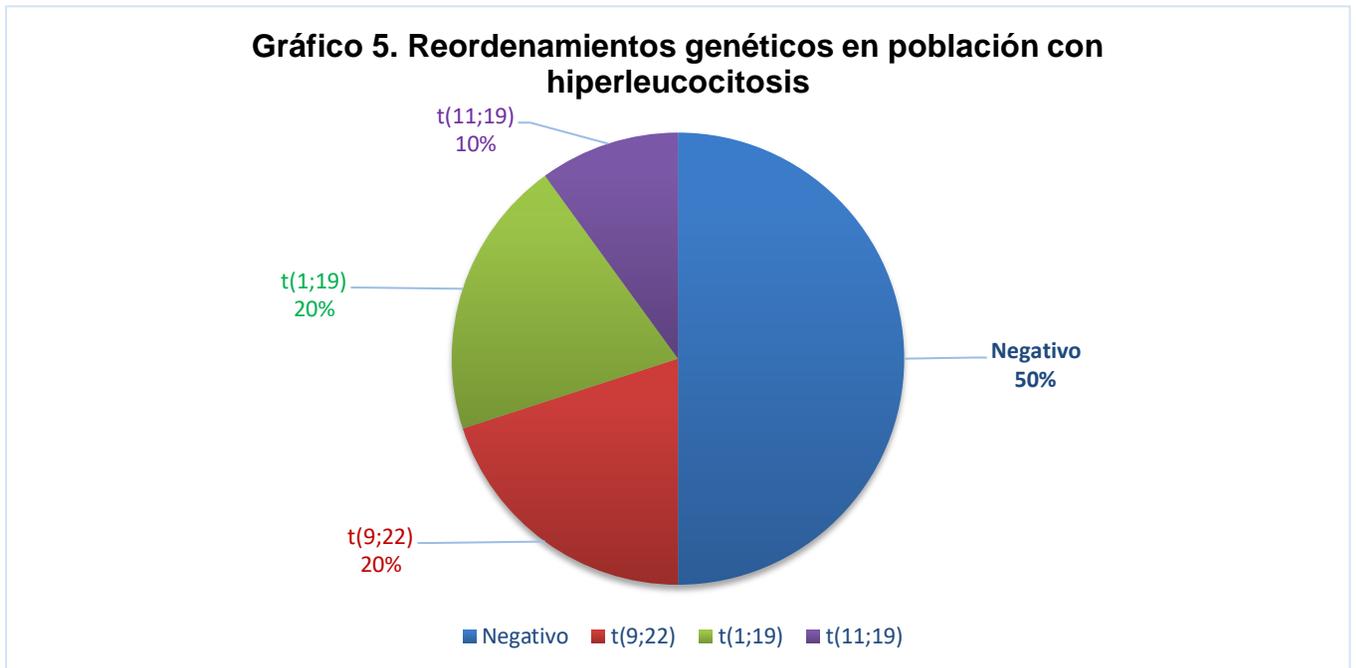
De acuerdo al inmunofenotipo analizado en población total, se encontró LLA L2 PRE B1 en un 65%, posteriormente LLA L1 PRE B1 en un 30% representados por CD10 principalmente. Por otro lado LLA L2 de células T en un 2.43% y LLA L1 de células T en un 3% siendo representados éstos últimos por CD5 y CD7:



Dentro de la población infantil que debutó con hiperleucocitosis, el inmunofenotipo más frecuente también fue LLA L2 pre B1 con un 67%, seguido de LLA L1 pre B1 con un 22%, LLA L1 células T en un 11%:



La traslocación cromosómica por reordenamientos genéticos en la población total analizada fue: negativo en un 76%, posteriormente t(9;22) en un 12%, t(1;19) en un 5%, t(11;19) en un 2%, Cromosoma 21 región AML en un 2%, ETV6/RUNx1 t(12;21) en un 2%. Dentro de la población con hiperleucocitosis, un 50% fue negativo a reordenamientos cromosómicos, 20% t(9;22), 20% a t(1;19) y un 10% a t(11;19):



Del tiempo de diagnóstico al inicio de la quimioterapia fue una media de 15 días al tener completamente el abordaje diagnóstico, confirmando por aspirado de médula ósea. Ninguno de nuestros pacientes con hiperleucocitosis analizados fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos dentro del debut, sin embargo una cuarta parte ha requerido estancia por complicaciones de enfermedad oncológica de base dentro del seguimiento en 3 años.

Para demostrar si la hiperleucocitosis es realmente un factor predictor de mortalidad, se analizó la mortalidad en población total y en aquellos que debutaron con hiperleucocitosis, así como la misma por cada año estudiado en ambas poblaciones.

Gráfico 6. Mortalidad en población total (41 pacientes)

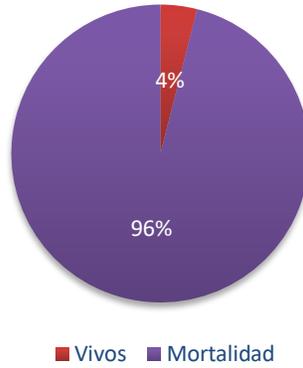
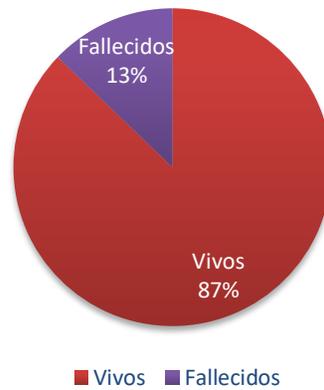


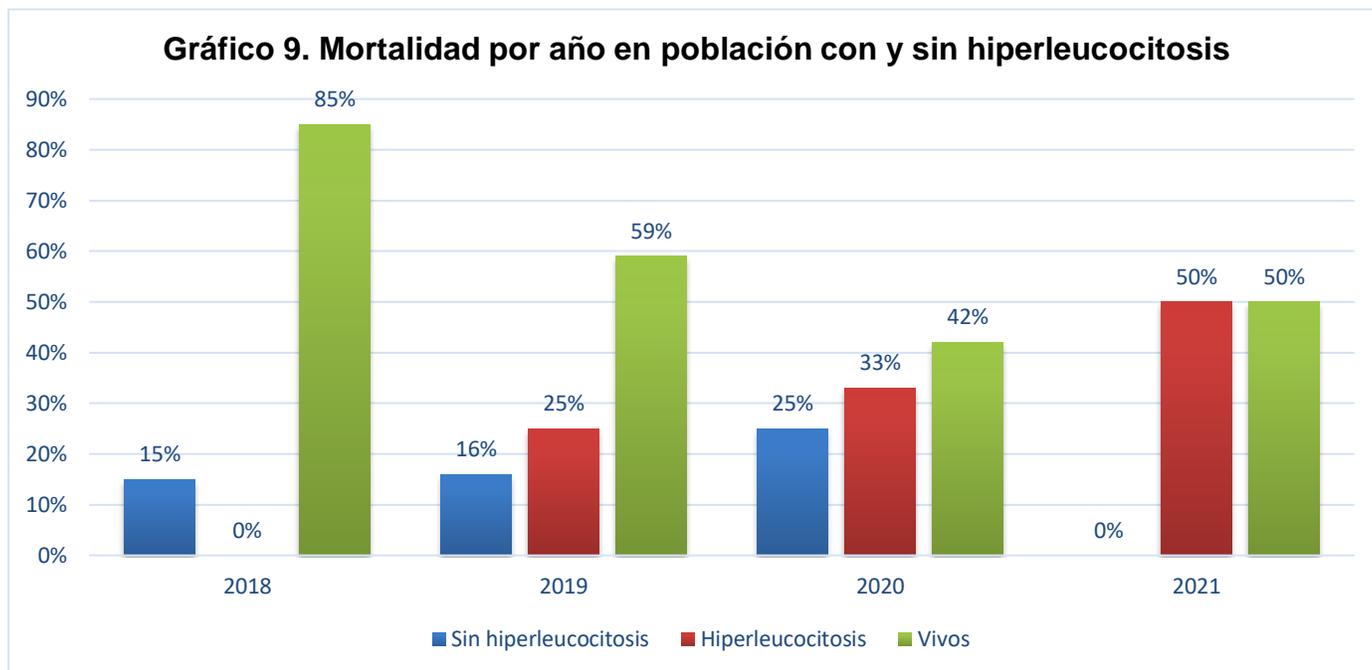
Gráfico 7. Mortalidad en población con hiperleucocitosis (10 pacientes)



Gráfico 8. Mortalidad en pacientes sin hiperleucocitosis (31 pacientes)



Por cada año, se demostró la siguiente mortalidad en población total y en aquella que debutó con hiperleucocitosis:



A continuación se mostrarán resultados obtenidos por medio de análisis estadístico empleando el programa SPSS Statistics IBM, utilizando para tal efecto curvas de supervivencia de Kaplan-Meier analizadas mediante Log-Rank:

Tabla 1. Resumen de procesamiento de casos

HIPERLEUCOCITOSIS	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
HIPERLEUCOCITOSIS	10	4	6	60,0%
SIN HIPERLEUCOCITOSIS	31	4	27	87,1%
Global	41	8	33	80,5%

Tabla 2. Impacto de la hiperleucocitosis en la mortalidad

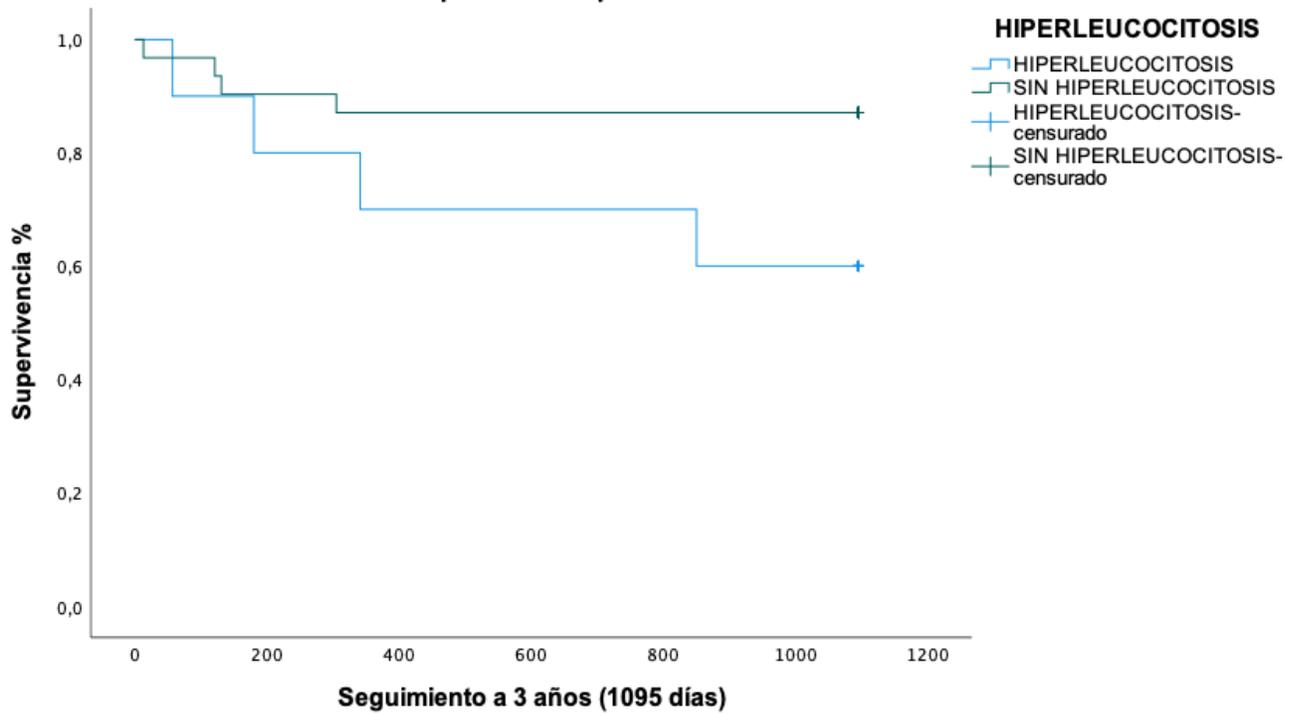


Tabla 3. Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,205	1	,073

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de HIPERLEUCOCITOSIS.

DISCUSIÓN

Contrastan las observaciones obtenidas en nuestra investigación con lo reportado por otras instituciones que atienden pacientes pediátricos con cáncer en el mundo. Destacan por su trascendencia, el porcentaje de pacientes que debutan con hiperleucocitosis, la prevalencia en la translocación 12;21 y la mortalidad en los pacientes con hiperleucocitosis.

Una de las posibles explicaciones al alto porcentaje de pacientes que debutan con hiperleucocitosis es el tiempo de diagnóstico, es decir, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas propios de la enfermedad neoplásica y el aspirado de médula ósea; si bien no existe un método de detección de la leucemia infantil, es probable que el limitado acceso a los servicios de salud aumente el tiempo de diagnóstico, permitiendo que los pacientes progresen desde una leucocitosis, hasta una cuenta leucocitaria alta ($>50,000/\text{mm}^3$) y finalmente una hiperleucocitosis. Es importante destacar que aquellos pacientes ingresados ya con diagnóstico confirmatorio por aspiración de médula ósea, el inicio de quimioterapia fue en 24 horas.

Otra explicación probable viene dado por la propia biología de la enfermedad, en la que es probable que exista un mayor descontrol del ciclo celular en los pacientes con hiperleucocitosis, que en aquellos pacientes con cuentas leucocitarias por debajo de $100,000/\text{mm}^3$.

La naturaleza controvertida de la leucoaféresis se deriva de su alto costo financiero, la falta de accesibilidad, el riesgo de complicaciones del procedimiento y el riesgo de retrasar la quimioterapia. Además, falta evidencia definitiva que respalde cualquier beneficio adicional en comparación con el tratamiento estándar.

A nivel mundial se reportan una prevalencia de mutación genética ETV6/RUNx1 (translocación 12:21) para los pacientes que debutan con leucemia linfoblástica aguda del 25%, que contrasta en lo encontrado en nuestra investigación que fue del 2%. Cabe destacar que este reordenamiento cromosómico acarrea un buen pronóstico y que el

hecho de que sea escaso en nuestra población pudiese explicar un aumento en la mortalidad general.

La hiperleucocitosis es un factor de mal pronóstico de los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda; los mecanismos fisiopatológicos que explican este fenómeno son mayor posibilidad de síndrome de lisis tumoral, leucostasis pulmonar y cerebral, mayor posibilidad e infiltración de leucemia a órgano santuario (sistema nervioso central y testículos) y una mayor tasa de replicación de los linfoblastos, lo que pudiera corresponder con una menor posibilidad de respuesta al tratamiento citostático.

Para la muestra de pacientes analizada, se encontró que la curva de supervivencia es distinta para ambos grupos, a saber, para el grupo de la hiperleucocitosis se espera una supervivencia global del 60% a 3 años del diagnóstico y para el grupo de pacientes sin hiperleucocitosis se espera una supervivencia global del 87% a 3 años del diagnóstico. Estas diferencias en la supervivencia esperada tienen una significancia estadística del 0.07, lo cual quiere decir que la posibilidad de que sean debidas al azar es inferior al 7%.

CONCLUSIÓN

El debut con hiperleucocitosis predice una mayor mortalidad en los pacientes recién diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, con un $p= 0.07$.

Existen diferencias biológicas en la población de pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital Juárez de México al compararlas con los pacientes de otras instituciones del mundo. Destacan por su importancia el porcentaje de pacientes con hiperleucocitosis en el momento del diagnóstico y la prevalencia de translocación 12:21. Estas diferencias pudieran ser responsables de una mayor tasa de complicaciones y mayor mortalidad en nuestra población, independientemente del acceso a los servicios de salud, por lo que vale la pena continuar investigando con el objetivo de establecer estrategias encaminadas a un tratamiento dirigido.

RECURSOS

- Expediente clínico
- Estadística digitalizada programa SPSS Statistics IBM

ASPECTOS ÉTICOS

Todas las actividades relacionadas con este protocolo se regularán con lo establecido en la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987, además de que todos los procedimientos se regirán por la Declaración de Helsinki.

El presente estudio se dirigirá en todo momento acorde a las Buenas Prácticas Clínicas haciendo las siguientes consideraciones:

- Por ser un estudio descriptivo retrospectivo, el paciente no presenta riesgos adicionales o diferentes a los inherentes a la enfermedad para los participantes.
- No requiere consentimiento informado.
- La información se obtendrá conservando el anonimato de los participantes en todo momento.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Por ser un estudio descriptivo retrospectivo, el paciente no presenta riesgos adicionales o diferentes a los inherentes a la enfermedad para los participantes. Se seguirán normas correspondientes para garantizar confidencialidad y seguridad de información de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abla, O., Hitzler, J., & Geary, D. (2012). *Clinical Practice Guideline: Management of children with acute leukemia and an elevated white blood cell count at diagnosis hyperleukocytosis. The Hospital for Sick Children.* ⁽¹⁴⁾
- Atienza, A. L. (2016). Leucemias, leucemia linfoblástica aguda. Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Universitario Niño Jesús. *Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid. Pediatría Integral, XX(6)*, 380–389. ⁽³⁾
- Daver N, Kantarjian H, Marcucci G y col. (2015). Características clínicas y evolución de los pacientes con leucemia promielocítica aguda e hiperleucocitosis. *Br J Haematol*; 168: 646. ⁽¹⁷⁾
- Eguiguren, J. M., Schell, M. J., & Crist, W. M. (1992). Complicaciones y evolución de la leucemia linfoblástica aguda infantil con hiperleucocitosis. *Blood, 79.* ⁽¹⁸⁾
- Evangelista, María Silvina; Molina, Agustina; Della Corte, Mariel; Fraquelli, Lidia; Bonifac, Pedro. (2016). Urgencias en pacientes oncológicos pediátricos. *Archivos de Pediatría del Uruguay*; 87(4). ⁽²⁰⁾
- Ferrís I Tortajada y cols (2001). Dieta y cáncer pediátrico. *Revista española pediátrica*; 57(1): 75-92 ⁽¹³⁾
- Giom, S., & Ho, J. (2014). Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation. *Blood Reseach, 49(1).* ⁽⁶⁾
- Hernández Rodríguez Y C. Pedrón, M. (2018). Consideraciones especiales en el paciente pediátrico. Servicio de Pediatría. *Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid.* ⁽¹¹⁾
- Inaba, H., Fan, Y., Pounds, S., Geiger, T. L., Rubnitz, J. E., Ribeiro, R. C., Pui, C.-H., & Razzouk, B. I. (2008). Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer, 113(3)*, 522–529. <https://doi.org/10.1002/cncr.23581> ⁽¹⁵⁾
- Labardini Méndez, J. R., Ceballos, E. C., Genaro, O., Navarro, L., Alfaro, C. C., Balbuena Martínez, M., Araceli, A., Ibarra, B., Ramiro, J., Zamora, E., Medina Pérez, C., Ojeda Tovar, J., Florencia, A., Ibargüen, R., Rivas Vera, S., Arturo, S., Guerrero, S., Cárdenas, M. S., Paulina, N., ... Cortés-Franco, J. (2011). *Leucemia Linfoblástica Aguda*. incan-mexico.org. Recuperado el 8 de junio de 2022, de <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1327325695.pdf> ⁽¹⁾

- Lam, C. G., Howard, S. C., Bouffet, E., & Pritchard-Jones, K. (2019). *Science, and health for all children with cancer*. 363, 1182–1118. ⁽⁹⁾
- Le Fanu J; (1999): Curing childhood cancer. *The Rise and Fall of Modern Medicine*. Londres: 138-57 ⁽¹⁰⁾
- Manjón-Collad, M. T. (2009). Nutrición en el paciente oncológico. *Guía práctica de Nutrición Hospitalaria*, 32. ⁽¹²⁾
- Mehmet, A. O., Musa, K., Turkan, P., Yasemin, A. T., & Mehmet, K. (2009). Management of Hyperleukocytosis and Prevention of Tumor Lysis Syndrome with Low-Dose Prednisone Continuous Infusion in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Acta Haematológica*, 121, 56–62. ⁽¹⁶⁾
- Organización Mundial de la Salud; (2020). Visión general de la Iniciativa Mundial de la OMS contra el Cáncer Infantil (en inglés). Ginebra: (https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview-booklet.pdf?sfvrsn=83cf4552_1&download=true, consultado en enero de 2021). ⁽⁸⁾
- Pacheco, M., Madero, M., & Oncología, L. (2003). Servicio de Oncohematología. *Hospital Infantil Niño Jesús de Madrid*, 0(1), 107–116. ⁽²⁾
- Porcu, P., Cripe, L. D., Ng, E. W., Bhatia, S., Danielson, C. M., Orazi, A., Leo, &, Mccarthy, J., Porcu, P., Bhatia, S., Danielson, C. M., Orazi, A., & Mccarthy, L. J. (2000). Leucemias hiperleucocíticas y leucostasis: una revision de la fisiopatología, la presentacion clinica y el tratamiento. *Leucemia y linfoma*, 39, 1–18. ^(4 y 5)
- Secretaria de Salud. (2019). Cubos Dinámicos-población (Proyecciones de la Población municipal de México 2010 - 2018, CONAPO). Recuperado Abril, 2019. ⁽⁷⁾
- Serdal Korkmaz. (2018). El manejo de la hiperleucocitosis en 2017: ¿todavía necesitamos leucocitaféresis?. Universidad de Ciencias de la Salud, Hospital de Formación e Investigación de Kayseri, Departamento de Hematología, Kayseri, Turquía. Elsevier. 4-7. ⁽¹⁹⁾

BIBLIOGRAFÍA

- Baqari, S., Haque, A., Ashraf, M. S., Alam, M. M., & Fadoo, Z. (2017). Clinical Profile and Short-Term Outcome of Pediatric Hyperleukocytic Acute Leukemia from a Developing Country. *J Coll Physicians Surg Pak*, 27(7), 450–454.
- Bunin, N. J., & Pui, C. H. (1985). Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute nonlymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 3(12), 1590–1595. <https://doi.org/10.1200/jco.1985.3.12.1590>
- Del Vasto, F., Caldore, M., Russo, F., Bertuccioli, A., & Pellegrini, F. (1982). Exchange transfusion in leukemia with hyperleukocytosis. *The Journal of Pediatrics*, 100(6), 1000. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(82\)80539-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(82)80539-8)
- Gupta, V., & Abhinay, A. (2014). Hyperleukocytosis: Emergency management: Correspondence. *Indian Journal of Pediatrics*, 81(3), 322–322. <https://doi.org/10.1007/s12098-013-1081-0>
- Haase, R., Merkel, N., Diwan, O., Elsner, K., & Kramm, C. M. (2009). Leukapheresis and exchange transfusion in children with acute leukemia and hyperleukocytosis. A single center experience. *Klinische Padiatrie*, 221(06), 374–378. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239533>
- Hoofien, A., Yarden-Bilavski, H., Ashkenazi, S., Chodick, G., & Livni, G. (2018). Leukemoid reaction in the pediatric population: etiologies, outcome, and implications. *European Journal of Pediatrics*, 177(7), 1029–1036. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3155-5>
- Kamps, W. A., Sjamsoedin-Visser, E. J., & Van Wering, E. R. (1988). De zuigeling met leukemie [The infant with leukemia. *Tijdschr Kindergeneeskd*, 56(2), 99–104.
- Lowe, E. J., Pui, C.-H., Hancock, M. L., Geiger, T. L., Khan, R. B., & Sandlund, J. T. (2005). Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis: Hyperleukocytosis in Childhood ALL. *Pediatric Blood & Cancer*, 45(1), 10–15. <https://doi.org/10.1002/pbc.20178>
- Mitani, K. (1989). *Gan No Rinsho*. 672–679.
- Mittal, N., Gupta, R., Rahman, K., Singh, P., Panda, I., & Nityanand, S. (2020). A case of paraneoplastic hyperleukocytosis closely mimicking chronic neutrophilic leukemia. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 16(1), 186. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.199434>

- Muet, A., Chomienne, F., Morand, B., & Seguin, G. (1995). Hyperleucocytose au cours des urgences pédiatriques. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*, 2(10), 1019–1020. [https://doi.org/10.1016/0929-693x\(96\)89904-0](https://doi.org/10.1016/0929-693x(96)89904-0)
- Nelson, S. C., Bruggers, C. S., Kurtzberg, J., & Friedman, H. S. (1993). Management of leukemic hyperleukocytosis with hydration, urinary alkalinization, and allopurinol. Are cranial irradiation and invasive cytoreduction necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 15(3), 351–355.
- Parvez, Y., & Mathew, A. G. (2014). Hyperleukocytosis in newborn: A diagnosis of concern. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion: An Official Journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*, 30(S1), 131–132. <https://doi.org/10.1007/s12288-013-0286-8>
- Reacciones leucemoides e hiperleucocitosis en clinica infantil [Leukemoid reactions and hyperleukocytosis in a pediatric clinic. (1955). *Rev Chil Pediatr*, 26(4), 151–159.
- Spilleboudt, C., Thibaut, P., Varlet, E., & Bron, D. (2018). Hyperleucocytose maligne ou bénigne ? [Malignant or benign hyperleukocytosis ? *Rev Med Brux*, 39(4), 291–295.
- Thapa, N., Pham, R., Cole, C., Meinershagen, M., Bowman, P. W., & Ray, A. (2018). Therapeutic leukocytapheresis in infants and children with leukemia and hyperleukocytosis: A single institution experience. *Journal of Clinical Apheresis*, 33(3), 316–323. <https://doi.org/10.1002/jca.21610>