

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
UNIDAD CENTRAL
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDADES MÉDICAS**



INFORME FINAL.

“Impacto de hiperleucocitosis en la morbimortalidad de pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, del servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, enero, 2017 – marzo, 2018”.

Presentado Por:

Josué Wilfredo Peña Martínez.

Asesor Temático:

Dr. Estuardo Enrique Pineda Urquilla.

Para optar al título de:

Especialista en Medicina Pediátrica.

SAN SALVADOR, NOVIEMBRE DE 2019.

ÍNDICE.

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS	5
MARCO TEÓRICO.	6
CAPÍTULO 1: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.	6
1. Leucemia linfoblástica aguda.....	6
2. Epidemiología.....	6
3. Etiología.....	6
4. Clasificación celular.....	8
5. Manifestaciones clínicas.....	9
6. Tratamiento.....	10
6.1 Fase de inducción a la remisión.....	13
CAPÍTULO 2: HIPERLEUCOCITOSIS.	15
7. ¿Qué es hiperleucocitosis?	15
8. Evidencia sobre su relación con morbilidades y mortalidad.....	15
8.1. Síndrome de lisis tumoral.....	16
8.2. Hemorragia intracraneana.....	16
8.3. Síndrome de encefalopatía posterior reversible.....	17
8.4. Insuficiencia renal aguda.....	18
8.5. Sepsis o neumonía.....	18
8.6. Leucostasis pulmonar.....	19
9. Manejo de hiperleucocitosis.....	20
9.1. Hidratación endovenosa.....	20
9.2. Quimioterapia.....	21
9.3. Exanguíneo transfusión.....	22
9.4. Leucoaféresis.....	23
DISEÑO METODOLÓGICO.....	25
RESULTADOS.....	38
DISCUSIÓN.....	50
CONCLUSIONES.....	57
RECOMENDACIONES.....	60
BIBLIOGRAFÍA.....	62
ANEXOS.....	65

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye el 80% de todas las leucemias agudas de la infancia. La Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA) elaboró un protocolo de tratamiento en 2015, resultando imprescindible la asignación del riesgo de recaída. La hiperleucocitosis, el conteo de glóbulos blancos mayor de $100,000/\text{mm}^3$, es factor pronóstico desfavorable reconocido en niños con leucemia determinando mayor grado de recaídas y morbilidades. Este estudio tuvo como objetivo determinar el impacto de la hiperleucocitosis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en fase de inducción con el protocolo de AHOPCA 2015.

Se realizó un estudio descriptivo, correlacional, de corte transversal entre enero, 2017 - marzo, 2018. Se obtuvieron 75 pacientes con LLA, de éstos, sólo 14 presentaron hiperleucocitosis y del resto se tuvo acceso sólo a 51 expedientes. Se recolectaron los datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio, medidas terapéuticas, principales morbilidades durante la fase de inducción y se revisó el estado actual. Se recolectaron en Microsoft Excel 2016 a través de tablas dinámicas y contingencia 2x2, y se analizaron en www.openepi.com con los métodos exactos de Fisher y T de Student, obteniendo valor P y odds ratio.

La prevalencia de hiperleucocitosis es 18.6%, la mayoría entre 5 a 10 años y provienen de la zona urbana de San Salvador. Las manifestaciones hemorrágicas de piel y mucosas son el hallazgo estadísticamente más frecuente en los pacientes con hiperleucocitosis ($P < 0.05$). No hubo diferencias en las medidas terapéuticas establecidas para ambos grupos. Durante la fase de inducción los pacientes con hiperleucocitosis presentaron más convulsiones, sepsis y neumonía ($P < 0.05$). Además de presentar mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, síndrome de encefalopatía posterior reversible y síndrome de lisis tumoral ($P < 0.05$). Ningún paciente falleció.

La hiperleucocitosis representa un impacto en la morbilidad durante la fase de inducción en pacientes con leucemia linfoblástica aguda con el protocolo AHOPCA 2015. No determinó riesgo para mortalidad.

INTRODUCCIÓN.

Las leucemias son las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia y suponen el 31% de todos los cánceres en niños menores de 15 años. En Estados Unidos cada año diagnostican leucemia a 2350 niños menores de 15 años, lo cual supone una incidencia anual de 4,5 casos por 100,000 niños.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa el 77% de los casos de leucemia infantil, la leucemia mieloide aguda (LMA) el 11%, la leucemia mieloide crónica el 2-3% y la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) un 1-2%. Los casos restantes son una variedad de leucemias agudas y crónicas que no se ajustan a las definiciones clásicas de LLA, LMA, LMC y LMMJ¹.

Las leucemias pueden definirse como un grupo de enfermedades neoplásicas malignas en las que anomalías genéticas en una célula hematopoyética originan una proliferación clonal disregulada de células. La progenie de estas células tiene una ventaja de crecimiento sobre los elementos celulares normales debido a su tasa de proliferación elevada y a una tasa baja de apoptosis espontánea. La consecuencia es una alteración de la función normal de la médula ósea y, en última instancia, una insuficiencia medular. Las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y las respuestas al tratamiento varían según el tipo de leucemia¹.

La LLA infantil fue el primer cáncer diseminado que pudo curarse. En realidad es un grupo heterogéneo de cánceres con varias anomalías genéticas distintivas que producen comportamientos clínicos y respuestas al tratamiento variables¹. Es la neoplasia más frecuente de la infancia, constituyendo entre el 77% al 80% de todas las leucemias agudas en la edad pediátrica. La supervivencia de los pacientes con LLA ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia menor del 10% en los años sesenta, a presentar con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de la enfermedad del 80% en la mayoría de los casos. Las publicaciones más recientes, sitúan la supervivencia global a los 5 años de los pacientes con LLA en un 91%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 LLA, y en el 9 al 22% de las LMA³. Se produce un aumento de la viscosidad sanguínea que puede ocasionar leucostasis consistente en lesión endotelial y oclusión vascular por las células leucémicas. Si bien, puede afectar a cualquier órgano, los más frecuentes afectados son el cerebro y el pulmón⁴. Los agregados leucocitarios a nivel pulmonar degeneran y liberan el contenido intracelular al espacio intersticial, conduciendo a daño alveolar³.

Como existe riesgo de lisis tumoral, el tratamiento de ésta debe ser instaurado rápidamente con hiperhidratación alcalina y alopurinol o urato oxidasa recombinante. 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, 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 coagulopatía³.

La presente investigación ha determinado el impacto de la hiperleucocitosis en la morbilidad de pacientes que se encuentran en la fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda 2015 (AHOPCA LLA 2015), que se está llevando a cabo en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

OBJETIVOS.

GENERAL:

Determinar el impacto de hiperleucocitosis en la morbimortalidad de pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, del servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, enero, 2017 – marzo, 2018.

ESPECÍFICOS:

1. Identificar las características epidemiológicas de pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.
2. Establecer las características clínicas de pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.
3. Describir las características de laboratorio de pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.
4. Enumerar las medidas terapéuticas utilizadas para el manejo de hiperleucocitosis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.
5. Estimar el riesgo de hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda para la morbimortalidad durante la fase de inducción en pacientes tratados con el protocolo centroamericano 2015.
6. Determinar la prevalencia de remisión en la fase de inducción y el estado actual en pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.

MARCO TEÓRICO.

CAPÍTULO 1: LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

1. Leucemia linfoblástica aguda.

La LLA es la neoplasia más frecuente de toda la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica². Esta neoplasia, fue el primer cáncer diseminado que pudo curarse. En realidad es un grupo heterogéneo de cánceres con varias anomalías genéticas distintivas que producen comportamientos clínicos y respuestas al tratamiento variables¹.

La LLA es consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación².

2. Epidemiología.

En Estados Unidos cada año se diagnostican LLA a aproximadamente 2,400 niños menores de 15 años. La LLA tiene una incidencia máxima a los 2 – 3 años y afecta con más frecuencia a los niños que a las niñas a cualquier edad. Este pico de incidencia máxima se observó hace varias décadas en personas blancas en países socioeconómicamente avanzados, pero desde entonces se ha confirmado también en la población negra estadounidense. La enfermedad es más frecuente en niños con ciertas anomalías cromosómicas, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia y anemia de Fanconi. En gemelos idénticos, el riesgo de que el otro gemelo tenga leucemia si uno ya la tiene es mayor que en la población general. El riesgo >70% si se diagnostica LLA al primer gemelo durante el primer año de vida y los gemelos compartieron la misma placenta (monocoriales). Si el primer gemelo presenta LLA a los 5 – 7 años, el riesgo para el segundo es al menos el doble que el de la población general, con independencia de si es homocigoto o heterocigoto¹.

3. Etiología.

En casi todos los casos se desconoce la causa de la LLA, aunque varios factores genéticos y ambientales están asociados a la leucemia infantil (Tabla 1). Se cree

que la mayoría de los casos de LLA están causados por mutaciones somáticas posconcepcionales en las células linfoides. Sin embargo, la identificación de las secuencias de gen de fusión específicas de leucemia en muestras conservadas de sangre neonatal de algunos niños que presentan leucemia tiempo después indica la importancia de los sucesos intrauterinos en el inicio del cáncer en algunos casos. El largo período de latencia antes del inicio de la enfermedad en algunos niños, que puede llegar a 14 años, apoya el concepto de que para la expresión de la enfermedad son necesarias modificaciones genéticas adicionales.

Además, se han observado esas mismas mutaciones en muestras de sangre de niños que nunca llegan a presentar leucemia.

La exposición a la radiación médica con fines diagnósticos, tanto intrauterina como en la infancia, se asocia a un aumento de la incidencia de LLA. Además, varias descripciones e investigaciones publicadas de aculaciones geográficas de casos hacen sospechar que los factores ambientales pueden incrementar la incidencia de LLA. Sin embargo, en Estados Unidos no se han identificado factores de este tipo aparte de la radiación. En algunos países en desarrollo existe una asociación entre la LLA de linfocitos B (LLA-B) e infecciones por virus de Epstein-Barr¹.

TABLA 1. Factores predisponentes a leucemia infantil.

ENFERMEDADES GENÉTICAS.

Síndrome de Down.

Anemia de Fanconi.

Síndrome de Bloom.

Anemia de Blackfan-Diamond.

Síndrome de Schwachman-Diamond.

Síndrome de Kostmann.

Neurofibromatosis tipo 1.

Ataxia-telangiectasia.

Inmunodeficiencia combinada grave.

Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Síndrome de Li-Fraumani.

FACTORES MEDIOAMBIENTALES.

Radiación ionizante.

Drogas.

Agentes alquilantes.

Nitrosourea.

Epipodofilotoxina.

Exposición a benceno.

Tomado del Tratado de Pediatría de Nelson, edición 20, página 2545.

4. Clasificación celular.

La clasificación de la LLA depende de la caracterización de las células malignas de la médula ósea para determinar la morfología, el fenotipo según los marcadores de membrana celular y las características genéticas celulares y moleculares. La morfología suele ser adecuada por sí sola para hacer el diagnóstico, pero los otros estudios son esenciales para clasificar la enfermedad, que puede tener una influencia considerable en el pronóstico y en la elección del tratamiento apropiado. El sistema que se utiliza en la actualidad es la clasificación de las leucemias de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el análisis fenotípico, los marcadores de superficie indican que aproximadamente el 85% de los casos de LLA son leucemias linfoblásticas agudas B (antes denominadas LLA de precursores B o LLA preB), aproximadamente el 15% son leucemias linfoblásticas T y aproximadamente el 1% proceden de linfocitos B maduros. La poco frecuente leucemia de linfocitos B maduros se denomina Leucemia de Burkitt y es uno de los cánceres con crecimiento más rápido en el ser humano que precisa un método terapéutico diferente al de otros subtipos de LLA. Un porcentaje pequeño de niños con leucemia tienen una enfermedad caracterizada por marcadores de superficie de origen linfoide y mieloide.

Las anomalías cromosómicas se utilizan para subclassificar la LLA en grupos pronósticos. Se han descrito muchas alteraciones genéticas, como la inactivación de genes supresores tumorales y las mutaciones que activan las vías NOTCH1 y RAS y es posible que algún día puedan incorporarse a la práctica clínica.

Las técnicas de reacción de cadena de la polimerasa y de hibridación fluorescente in situ permiten localizar anomalías genéticas moleculares y pueden emplearse para detectar números pequeños de células malignas en el momento del diagnóstico y también durante el seguimiento (enfermedad residual mínima), y tienen utilidad clínica contrastada. El desarrollo de microanálisis de ADN permite analizar la expresión de miles de genes en la célula leucémica. Esta técnica es prometedora para ampliar todavía más el conocimiento de la biología fundamental y para proporcionar hallazgos útiles para el tratamiento de la LLA.

5. Manifestaciones clínicas.

La presentación inicial de la LLA suele ser inespecífica y relativamente breve. Es frecuente la presencia de anorexia, cansancio, malestar general e irritabilidad, así como febrícula intermitente. Puede haber dolor óseo o articular, sobre todo en las extremidades inferiores. Con menos frecuencia los síntomas persisten meses, pueden predominar en los huesos o las articulaciones, y puede haber tumefacción articular, el dolor óseo es intenso y puede despertar al paciente por la noche. Al avanzar la enfermedad se hacen más evidentes los signos y síntomas de insuficiencia de la médula ósea, con palidez, cansancio, intolerancia al ejercicio, equimosis o epistaxis, además de fiebre que puede estar causada por infección o por la enfermedad. La infiltración de los órganos puede causar adenopatías, hepatoesplenomegalia, aumento del volumen testicular o afección del sistema nervioso central (SNC), como neuropatías craneales, cefaleas o convulsiones. La disnea puede estar causada por anemia grave o por compresión de las vías respiratorias por los ganglios linfáticos mediastínicos.

En la exploración física se aprecia palidez, apatía, lesiones cutáneas purpúricas y petequiales o hemorragia de mucosa que reflejan la insuficiencia de la médula ósea. La naturaleza proliferativa de la enfermedad puede manifestarse como adenopatías, esplenomegalia, o con menos frecuencia, hepatomegalia. En pacientes con dolor óseo o articular, puede haber un dolor intenso a la palpación del hueso o signos objetivos de tumefacción y derrame articular. No obstante, si está afectada la médula ósea, el dolor óseo puede ser profundo y no a la palpación. Pocos pacientes tienen signos de hipertensión intracraneal que indican afectación leucémica del SNC, como papiledema, hemorragias retinianas y parálisis de nervios craneales. La disnea está relacionada habitualmente con anemia pero también puede aparecer en pacientes con problemas obstructivos de la vía aérea (sibilancias), causado por una masa mediastínica anterior grande (ej., timo o ganglios linfáticos). Este problema es más frecuente en adolescentes masculinos con LLA de linfocitos T (LLA-T). La LLA-T tiene por lo general una cifra más alta de leucocitos.

La LLA-B es el inmunofenotipo más frecuente, con inicio a la edad de 1-10 años. La mediana de leucocitos al inicio es de $33,000/\text{mm}^3$, aunque el 75% de los pacientes tiene $<20,000/\text{mm}^3$. Se observa trombocitopenia en el 75% de los pacientes y hepatoesplenomegalia en el 30-40%. En todos los tipos de leucemia se observa síntomas de SNC en la presentación en el 5% de los pacientes (5-10% tiene blastos en el líquido cefalorraquídeo [LCR]). La afectación testicular suele ser poco llamativa en el momento del diagnóstico, pero los estudios previos indican afectación oculta en un 25% de los niños. No está indicada la biopsia testicular¹.

6. Tratamiento.

El factor pronóstico individual más importante en la LLA es el tratamiento: sin una terapia efectiva, la enfermedad es mortal. Se ha logrado un avance considerable en la supervivencia sin complicaciones de los niños con LLA desde la década de 1970 gracias a los protocolos de quimioterapia múltiple, la intensificación del tratamiento y la clasificación del tratamiento según el riesgo de recidiva. La supervivencia se relaciona también con la edad y con el subtipo.

El tratamiento en función del riesgo se ha convertido en el patrón de referencia terapéutico actual de la LLA y tiene en cuenta la edad en el momento del diagnóstico, la cifra inicial de leucocitos, las características inmunofenotípicas y citogenéticas de las poblaciones de blastos, la rapidez de respuesta al tratamiento inicial (es decir, tiempo necesario para eliminar las células leucémicas de la médula ósea o de la sangre periférica) y la valoración de la enfermedad residual mínima (ERM) al finalizar la terapia de inducción.

Diferentes grupos de estudio utilizan diferentes factores para definir riesgo, pero el National Cancer Institute utiliza la edad entre 1 y 10 años y una cifra de leucocitos $< 50,000/\text{mm}^3$ para definir el riesgo normal¹.

Los niños menores de 1 año o mayores de 10 años o con una cifra inicial de leucocitos $>50,000/\text{mm}^3$ se considera de riesgo alto. Otras características pronósticas adversas son el inmunofenotipo de linfocitos T o una respuesta lenta al tratamiento inicial. Las anomalías cromosómicas, como hipodiploidía, cromosoma Filadelfia y reordenaciones del gen MLL, implican peor pronóstico.

La mayoría de los niños con LLA se tratan en estudios clínicos realizados por grupos cooperativos nacionales o internacionales. El tratamiento de referencia consiste en quimioterapia durante 2-3 años y la mayoría consigue la remisión al finalizar la fase de inducción. Los pacientes en remisión clínica pueden tener una ERM que sólo puede detectarse con sondas moleculares específicas de traslocaciones y otros marcadores de ADN contenidos en células leucémicas o citometría de flujo especializada. La ERM puede ser cuantitativa y proporcionar una estimación de la cantidad de células leucémicas en la médula ósea. Los niveles más altos de ERM al finalizar la inducción indican peor pronóstico y mayor riesgo de recidiva subsiguiente. Una ERM >0.01% en la médula ósea el día 29 de la inducción es un factor de riesgo importante de una menor supervivencia libre de eventos en todos los grupos de riesgo, en comparación con los pacientes con ERM negativa. La terapia de la LLA intensifica el tratamiento en pacientes con signos de ERM positivos al finalizar la inducción¹.

En El Salvador, el protocolo que se utiliza para el tratamiento es un conceso regional cuya elaboración finalizó en el año 2015. Este protocolo se basa en la experiencia de los diferentes países que forman parte del grupo de la Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centro América (AHOPCA) de LLA, en análisis de los resultados del primer protocolo LLA AHOPCA 2008 y en los resultados de los diferentes protocolos internacionales del tratamiento de la LLA aguda⁹.

El protocolo AHOPCA LLA 2015 ha sido aplicado en los pacientes recién diagnosticados de LLA y sin terapia previa, en edades comprendidas desde el nacimiento y menores de 18 años, con la finalidad de aumentar la supervivencia total (ST) y la supervivencia libre de eventos (SLE) y disminuir el abandono.

En este protocolo se cuenta con tres grupos de riesgo de acuerdo a las características clínicas y biológicas presentes al momento del diagnóstico, que son utilizados de manera estándar en los pacientes con LLA.

El riesgo será modificado de acuerdo a:

1. El valor pronóstico de la respuesta a la prednisona del día 8 en la PRE-FASE.

2. La valoración del aspirado de la médula ósea el día 15 del tratamiento de inducción. Considerando como indicador de incremento de grado de riesgo el hallazgo de blastos igual o superior al 25% (M3) en una médula con una celularidad buena, así pasará de riesgo estándar (RS) o riesgo intermedio (RI) a riesgo alto (RA).

CRITERIO PARA RIESGO ESTANDAR (RS):

Linaje B.

PGR (blastos en sangre periférica día 8 $<1000/\mu\text{L}$) y edad ≥ 12 meses - < 6 años, y leucocitos al diagnóstico $<20,000/\mu\text{L}$ y SNC-1

y médula ósea en M1 ó M2 el día 15 y médula ósea en M1 el día 33

y no tratados con esteroides en el ultimo mes antes del diagnostico de LLA

Todos los criterios deben ser cumplidos.

CRITERIO PARA RIESGO INTERMEDIO (RI):

Linaje B.

Edad ≥ 6 años.

y/o leucocitos al diagnóstico $\geq 20,000/\mu\text{L}$, *sin algún criterio de alto riesgo.*

CRITERIO PARA RIESGO ALTO (RA):

Edad < 1 año.

Lineaje T.

PPR (blastos en sangre periférica día 8 $\geq 1000/\mu\text{L}$).

RS y RI con médula ósea en M3 el día 15.

Médula ósea M2 ó M3 el día 33, Translocación (9;22) ó t(4;11) ó t(1;19), o SNC-3.

Infiltración testicular al diagnóstico.

Hipodiploidias (< 45 cromosomas).

Al menos un criterio debe ser cumplido.

Tabla 2. Grupos de riesgo para el tratamiento de LLA.			
Grupo de riesgo	RS	RI	RA
Linaje	B	B	ALL-T o B
Edad	≥ 1 año - < 6 años y	≥ 6 años o	< 1 año
Leucocitos	< 20,000/μL	≥ 20,000/μL	*
Respuesta a PDN día 8	PGR<1000blastos/μL	PGR<1000blastos/μL	PPR≥1000 blastos/μL
Médula ósea día 15	M1 o M2	M1 o M2	M3
Médula ósea día 33	M1	M1	M2 o M3
Translocaciones	Ausente o no conocida	Ausente o no conocida	t(4;11);t(9;22);t(1;19)
CNS	SNC-1 ó 2	SNC-1 ó 2	SNC-3
Infiltrac. testicular	Ausente	ausente	presente
Hipodiploidias	Ausente o no conocida	Ausente o no conocida	< 45 cromosomas
	Todos los criterios deben ser cumplidos	Todos los criterios deben ser cumplidos	Al menos un criterio deber ser cumplido
Tomado de Protocolo centroamericano de leucemia linfoblástica aguda en niños recién diagnosticados 2015.			

* Los pacientes menores de 12 meses serán incluidos en el esquema terapéutico de Riesgo Alto, sin utilizar radioterapia a SNC pero con quimioterapia intratecal profiláctica.

6.1 Fase de inducción a la remisión.

El objetivo de la terapia de inducción a la remisión es inducir a una completa remisión mediante la erradicación de más del 99% de la carga inicial de células leucémicas, restableciendo además una hematopoyesis normal; esto incluye una médula ósea con evaluación morfológica de celularidad normal y blastos leucémicos <5% y ausencia de enfermedad en sitios extramedulares; acompañado además de un conteo absoluto de neutrófilos $>0.5 \times 10^9/L$ y conteo de plaquetas $>100 \times 10^9/L$; teniendo además una condición clínica normal.

Esta fase de tratamiento incluye además de la terapia intratecal, la administración de un glucocorticoide (prednisona [PDN] o dexametasona [DEX]), vincristina (VCR), y por lo menos un tercer agente (L-Asparginasa [o asparaginasa pegilada] o un antracíclico, o ambos)¹⁰.

Con respecto a la PDN, la mayoría de grupos cooperativos utiliza dosis entre 40-

60 mg/m² sin que ulteriores incrementos en estas dosis se hayan correlacionado con mejorías en el resultado outcome de los pacientes¹¹.

Debido al efecto cortico supresor de DEX, aproximadamente 17 veces más intenso que PDN¹², y con la preocupación del riesgo creciente de infecciones severas, grupos como United Kingdom (UK) ALL y CCG han optado por una dosis equieficaz que disminuya dicho riesgo.

El grupo LLA de AHOPCA ha decidido de no hacer mas una disminución gradual de los esteroides al día 29, sino que de parar de un solo la terapia esteroidea. Vista la inevitable disminución de la producción autónoma de Cortisol que se remarca en eso pacientes después un tratamiento prolongado de esteroides, se aconseja de iniciar un tratamiento con Hidrocortisona si el paciente presenta un estado de sepsis o infección grave en la 2 semanas que siguen el día 29 de la fase de Inducción o si presenta síntomas de hipocortisolemia.

Se ha demostrado la eficacia de la combinación de un glucocorticoide (PDN), con VCR y L-ASA para inducir la remisión en el 85% de los pacientes con LLA¹³. En el protocolo AHOPCA LLA 2015 hemos reemplazado la L-Asparaginasa E. Coli con la PEG-Asp por su efecto prolongado, una menor incidencia de anticuerpos silentes, y de anticuerpos que causan un despeje rápido y un perfil de seguridad similar.

En conclusión en el protocolo AHOPCA 2015, en la fase de inducción, todos los pacientes recibirán la PEG-Asp (Oncaspar); 1000 units/m² por 2 dosis administrada en intramuscular, al día 12 y 26.

La adición de un cuarto fármaco, aunque podría ser controversial debido al incremento de las complicaciones en inducción está justificada en pacientes con características de riesgo en quienes una inducción con cuatro fármacos seguida de una consolidación intensa y un mantenimiento adecuado permite mejorar las probabilidades de una remisión prolongada. En el análisis del ultimo protocolo AHOPCA LLA 2008, 40 pacientes (3%) murieron en la fase de inducción, incluyendo por 1.4%, 3.3%, y 4.2% de los RS, RI, y RA respectivamente; 7 murieron de hemorragia, 23 de infección, 10 de otras causas. Considerando las condiciones socio económicas, la terapia de soporte y la alta incidencia de muerte en inducción con protocolos anteriores utilizados en Centro America, es un

resultado muy prometedor.

El grupo AHOPCA LLA, ha decidido de agregar 2 dosis de antracíclicos también en el grupo de RS con objetivo de disminuir las recaídas en este grupo de pacientes. Por disminuir el riesgo de toxicidad en inducción, y basado en la experiencia de los Centros de AHOPCA, el grupo ha optado por la siguiente estrategia en el RS: 2 dosis de Daunorubicina en los días 8 y 15, o 22 o 29, solo cuando el paciente se encuentra en buena condición clínica⁹.

CAPÍTULO 2: HIPERLEUCOCITOSIS.

7. ¿Qué es hiperleucocitosis?

Existe consenso con la definición operativa de hiperleucocitosis, la cual está establecida por cuenta de globulos blancos mayores de 100,000/mm³. Esta condición ocurre en 10-30% de los pacientes pediátricos con LLA¹⁵.

8. Evidencia sobre su relación con morbilidades y mortalidad.

La hiperleucocitosis está asociada a una morbilidad y mortalidad tempranas. Las complicaciones neurológicas, incluyendo la hemorragia intracraneal, el síndrome de leucostasis pulmonar y anormalidades metabólicas severas ocurren frecuentemente en la leucemia aguda, y son determinantes primarios de mortalidad temprana (20-40%)¹⁷. Está ampliamente establecido en diferentes literaturas que la hiperleucocitosis causada por leucemia linfoblástica aguda está asociada con una temprana morbilidad y mortalidad.^{14, 15, 16.}

Esta asociación se debe al aumento de la viscosidad por el excesivo número de leucocitos, además la interacción de adhesividad entre los blastos y las células endoteliales, y la expresión de moléculas de adhesión en la superficie de los linfoblastos¹⁴.

Además, estos pacientes tienen alto riesgo de recaída temprana y mortalidad secundaria a hemorragia intracerebral, especialmente en las primeras dos semanas¹⁸. La cuenta inicial de los glóbulos blancos en la leucemia linfoblástica aguda es particularmente un fuerte predictor de remisión completa, inducción y sobrevivientes libres de eventos¹⁴.

Los factores asociados al apareamiento de hiperleucocitosis son la edad <1 año, género masculino, fenotipo de células T, masa mediastinal, hepatoesplenomegalia masiva y anormalidades citogenéticas (11q23, cromosoma Filadelfia, etc). También podría ser posible que la ploidía <50 cromosomas, leucemia diseminada en el SNC al diagnóstico, y niveles altos de lactato deshidrogenasa (LDH) tienen un rol en el desarrollo de hiperleucocitosis en la LLA¹⁴.

8.1. Síndrome de lisis tumoral.

Regímenes agresivos de quimioterapia causan aumento de la lisis celular y la consecuente liberación de metabolitos de purina. Estos metabolitos pueden sobrepasar la capacidad de mantener la homeostasia del cuerpo y puede causar hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia y uremia, y se refiere en conjunto al síndrome de lisis tumoral.

Tasmeen et al en un estudio con niños con LLA e hiperleucocitosis entre los 7 a 15 años, describió la prevalencia del síndrome de lisis tumoral con hallazgos de laboratorio 40% y con síndrome de lisis tumoral clínico un 20%.²⁰

El síndrome de lisis tumoral puede llevar a insuficiencia renal aguda y poner en peligro la vida¹⁵. De este, la hiperfosfatemia es el desequilibrio electrolítico que complica el cuadro más frecuentemente, que necesita hemodiálisis¹⁹, sin embargo, en un estudio en una cohorte de Corea del Sur, se evidenció que la hiperkalemia es más frecuente¹⁵.

8.2. Hemorragia intracraneana.

La hemorragia intracraneana es la complicación temprana más peligrosa en el manejo de LLA con hiperleucocitosis. Ha sido reportada que puede ocurrir en un 5 a 33% de pacientes con leucemia mieloide aguda con hiperleucocitosis, y sólo en un 1.5 a 7% de los pacientes con LLA e hiperleucocitosis.^{18, 19}

Existen muchos estudios que reportan hemorragia intracraneana, y la mayoría de los pacientes tienen cuentas de glóbulos blancos >400,000/L, y la incidencia de la hemorragia intracraneana es baja en pacientes con cuentas de glóbulos blancos menores de 400,000/L.^{18,19}

Lowe et al, reportaron la incidencia de complicaciones neurológicas para niños con una cuenta inicial de glóbulos blancos >400,000/L de 17.9%, comparada con un 3.6% para aquellos con una cuenta inicial de glóbulos blancos <400,000/L.

Por otro lado, la hemorragia intracraneal durante una crisis blástica es rara, pero cuando ocurre tiene implicaciones importantes en la leucemia aguda. La fisiopatología ha sido descrita ya por *Fritz, Freireich et al*, cuando estudiaron un grupo de paciente con leucemia con cuentas de glóbulos blancos mayores de 300,000/L, con más del 95% de blastos (crisis blástica) que murieron durante la fase aguda de la enfermedad. Un subgrupo de estos paciente demostraron un distintivo patrón de hemorragia intracraneana en ausencia de coagulopatía. El estudio posmortem en este subgrupo demostró lesiones hemorrágicas que se limitaban en la sustancia blanca del cerebro, con hallazgos microscópicos de nódulos leucémicos intravasculares. Otro subgrupo sin hemorragia intracraneana, en el estudio posmortem se evidenció áreas con nódulos leucémicos intravasculares y vasos sanguíneos exhibiendo estasis de células leucémicas. Por lo tanto, este estudio demostró la acumulación de células leucémicas en los capilares de la sustancia blanca en pacientes con hiperleucocitosis blástica. Esto lleva a leucostasis, formación de nódulos leucémicos, disrupción de la pared capilar, y por último hemorragia petequiral.²²

8.3. Síndrome de encefalopatía posterior reversible.

Es un estado neurotóxico con una imagen radiológica única. No se encuentra evidencia documentada de su relación en pacientes con hiperleucocitosis, pero si es un morbilidad importante que ocurre en la fase de inducción a la remisión en pacientes con leucemia aguda.²¹

Existen tres teorías que han sido postuladas para su etiopatogenia. La teoría más temprana sugiere una acción desproporcionada de la autoregulación cerebral que resulta en un vasoespasmo reversible, que consecuentemente deriva en isquemia potencialmente reversible, especialmente en territorios fronterizos. Una teoría nueva sugiere que la autoregulación mantiene un flujo sanguíneo cerebral constante

a pesar de alteraciones de la presión sanguínea sistémica por medio de la constricción o dilatación arteriolar. Las arterioles contraídas son forzadas a dilatarse por el aumento de la presión sanguínea sistémica resultando en hiperperfusión cerebral. Este aumento de la presión de perfusión es suficiente para vencer la barrera hematoencefálica, permitiendo extravasación de fluidos, macromoléculas hacia el parénquima cerebral. Entonces este síndrome representa mejor un edema vasogénico que un citotóxico en la mayoría de los casos.²¹

A pesar que no se relaciona directamente con pacientes con leucemia aguda e hiperleucocitosis, se ha descrito que las dosis altas de glucocorticoides utilizadas en la fase de inducción a la remisión que secundariamente causan hipertensión arterial es un factor de riesgo para la presentación de PRES.

8.4. Insuficiencia renal aguda.

Ya se ha descrito anteriormente que el síndrome de lisis tumoral puede llevar a una insuficiencia renal aguda, que necesite terapia de sustitución renal. Además, la disfunción renal se documenta como una complicación temprana durante la terapia de inducción, que no sólo aporta a la morbilidad de la leucemia aguda, sino también a la mortalidad. Se evidencia además con la cuenta de glóbulos blancos, así siendo más frecuente en pacientes con cuentas relativamente bajas de glóbulos blancos.⁸ En el estudio de *Kuan-Hao Chen et al*, la insuficiencia renal se presentó como complicación temprana en dos pacientes en las primeras dos semanas de inicio de la terapia de inducción.²³

8.5. Sepsis o neumonía.

Se ha descrito la presencia de neumonía como complicación respiratoria y causante de síndrome de dificultad respiratoria que lleva a la muerte durante la terapia de inducción a la remisión.^{8, 24.}

En el estudio de *Eguiguren et al*, se evidenció también como morbilidad temprana durante la terapia de inducción la fiebre y neutropenia en el 86% de los pacientes con hiperleucocitosis, y sólo en el 9% de los pacientes se documentó bacteremia y fungemia.¹⁹

Con respecto a sepsis la evidencia no es concluyente, en un estudio de *Wald et al*, se comparaba la morbilidad entre paciente con hiperleucocitosis y sin hiperleucocitosis. En el grupo de los pacientes sin hiperleucocitosis se evidenció que era la mayor causa de mortalidad con un total de 8 pacientes (n=18).¹⁸

Sin embargo, un estudio más reciente de *Kuan-Hao Chen et al*, se demostró que la sepsis es una complicación temprana frecuente en pacientes con leucemia mieloide aguda e hiperleucocitosis, con 4 pacientes afectados por esta morbilidad (n=17), específicamente con sepsis por *Staphylococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, *Micrococcus lylae* y *Klebsiella pneumoniae*²³.

No se encontraron estudios sobre sepsis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda e hiperleucocitosis como complicación temprana en la fase de inducción.

8.6. Leucostasis pulmonar.

Sin duda la complicación respiratoria más temida. Tanto la leucostasis pulmonar y cerebral son complicaciones que ponen en peligro la vida. Estas condiciones son causadas por la oclusión de la microvasculatura por blastos y células inflamatorias.²⁵

Sin embargo, es probable que exista un daño directo en la célula endotelial, lo que explicaría la presencia de leucostasis pulmonar en ausencia de hiperleucocitosis.²⁶

La presentación clínica en el pulmón puede simular infecciones, embolización y presentarse como falla respiratoria²⁶. Por lo que leucostasis debe ser considerada en pacientes con leucemia y disnea severa con una radiografía de tórax normal, o infiltrados alveolares difusos.²⁶

Así que, aunque los hallazgos radiológicos y las manifestaciones clínicas de leucostasis son difíciles de distinguir de infecciones o complicaciones hemorrágicas en leucemia aguda, la leucostasis siempre debe mantenerse en mente, aún en ausencia de hiperleucocitosis.

Además, la presencia de leucostasis pulmonar se ha asociado a mal pronóstico. En un estudio, la supervivencia de 21 pacientes sin leucostasis fue de 10.8 meses, comparado con 0.2 meses para 15 pacientes con leucostasis pulmonar²⁷.

9. Manejo de hiperleucocitosis.

El manejo óptimo para la hiperleucocitosis en pacientes con LLA no está claro. La terapia de citoreducción, así como la exanguíneotransfusión y leucoaféresis han sido usadas para la prevención de la leucostasis, las complicaciones metabólicas tempranas y el manejo del síndrome de lisis tumoral, pero los resultados han sido variables y sus beneficios no han probados aún en ensayos clínicos. Adicionalmente, estas terapias no pueden ser aplicadas en cualquier momento y se necesitan equipos caros y recursos humanos altamente especializados.^{8, 15}

El tratamiento de la LLA con hiperleucocitosis va orientado a prevenir las probables morbilidades anteriormente expuestas.

9.1. Hidratación endovenosa.

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 oxidasa²⁴. Esto se repite en muchos otros estudios de pacientes con LLA e hiperleucocitosis^{8, 15, 16, 20, 13, 24}.

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)²⁸. Se puede considerar el uso de manitol o furosemide para mantener una diuresis de por lo menos del 80% de los ingresos (especialmente en niños con pesos menores o iguales a 10 kg)²⁸.

También puede utilizarse suero glucosalino o glucosado al 5% con cloruro de sodio, peso sin añadir cloruro de potasio, fósforo o calcio. Puede aumentar los líquidos para hiperhidratación a 5L/m²/día. Se debe mantener la diuresis >100ml/m²/hora³.

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)^{3, 15, 28}.

El uso de la alcalinización es controvertido por el riesgo de nefrocalcinosis y de exacerbación de la hipocalcemia. El bicarbonato debe usarse con precaución e interrumpirse si el fósforo está muy elevado³.

La disminución de los niveles de ácido úrico en función del riesgo individual de desarrollar síndrome de lisis tumoral considera el alopurinol en pacientes con bajo y medio riesgo. El alopurinol inhibe la producción de ácido úrico, pero no tiene acción sobre el ácido úrico ya formado. La administración oral a dosis inicial de 200 mg/m² y seguir con 100 mg/m² cada 8 horas o 300 mg/m² en dosis única.³

Además, considerar rasburicasa si el paciente tiene alto riesgo o si la vía oral no está disponible. La rasburicasa tiene acción uricolítica, eliminando ácido úrico preformado. Su administración endovenosa a dosis de 0,2mg/kg/día, en 30 minutos, disuelto en 50 ml de solución salina normal.³ No hay necesidad de alcalinizar la orina con el uso de rasburicasa.²⁸

9.2. Quimioterapia.

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 precisas²⁸.

El pronto inicio de la citoreducción es esencial para prevenir la leucostasis en pacientes con hiperleucocitosis.

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 exanguíneo transfusión. 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 de aumentaron las dosis cada día, hasta llegar a una dosis total de 60 mg/m²/24h a los 50 días. Todos los pacientes

demonstraron una reducción significativa de la cuenta de los glóbulos blancos hasta en un 93.1% en el día 50.¹⁵

En El Salvador, con el protocolo AHOPCA LLA 2015, se utiliza la dosis de prednisona de 0,2 mg/kg/día para citoreducción en pacientes con hiperleucositosis, según la tabla 3.

Tabla 3. Manejo de hiperleucocitosis en el protocolo AHOPCA LLA 2015.	
Problema	Medidas
Síndrome de lisis tumoral (SLT)	<ul style="list-style-type: none"> • Citoreducción con prednisona VO a 0.2mg/Kg/D. • Prevención y terapia de SLTA: ver arriba. • Conducción de la terapia de acuerdo a: <ul style="list-style-type: none"> - Respuesta terapéutica. - Parámetros de SLT. - Parámetros de función renal.
Leucostasis	<ul style="list-style-type: none"> • Hidratación IV: <ul style="list-style-type: none"> - SG 5% /0.45% CLNa 3000-5000 ml/m²/d - Alcalinización IV: HCO₃Na₂, 100-200 mmol/M²/d. - Alopurinol: 300 ± 100 mg/m²/d VO/IV bid o tid. - Balance exacto de líquidos - pH-U = 7-7.5; Gravedad específica-U ≤ 1010. - No trasfusión de GRE solamente si la anemia es severa (Hb <8g/dL). - Exanguinotransfusión o leucoferesis: ver abajo.
Hemorragia	<ul style="list-style-type: none"> • Transfusión de concentrado de plaquetas. • Transfusión de PFC.
<ul style="list-style-type: none"> - Plaquetas < 20 000/L - Coagulopatía 	

9.3. Exanguíneo transfusión.

Está descrita como otra terapia de citorreducción. En muchos centros se utiliza para pacientes que presentan altas cuentas de glóbulos blancos, para prevenir condiciones como hiperviscosidad y el síndrome de lisis tumoral.

Al comparar la reducción celular entre la exanguíneo transfusión y leucoaféresis, un promedio del 52% se alcanza con el primero, y un 62% con el último.¹⁵

Según el protocolo AHOPCA LLA 2015 en cuanto a las indicaciones para la exanguíneo transfusión, el conteo de glóbulos blancos es por mucho un criterio de menor importancia que la situación clínica. A saber, por compromiso pulmonar (hipoxia, angustia respiratoria, infiltración pulmonar, etc.) y/o síntomas del SNC y signos sugestivos de leucostasis cerebral, la indicación es liberal. En esos casos, el procedimiento deberá ser realizado tan temprano como sea posible, cuando la morbilidad y mortalidad es alta. Al contrario, pacientes asintomáticos y aquellos que responden rápidamente a la prednisona pueden ser manejados conservadoramente

de forma exitosa incluso en casos de muy alta cuantificación de glóbulos blancos. Como regla, una citoreduccion controlada con prednisona es adecuada para un conteo de leucocitos < 400 000/ μ L. 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.¹⁵

9.4. Leucoaféresis.

Una leucoaféresis terapéutica es el procedimiento en el cual leucocitos anormales son separados y removidos de la sangre completa, mientras que el resto de la sangre se regresa al paciente. El doble de la volemia procesada se espera que reduzca la cantidad inicial de la cuenta de glóbulos blancos en un 50%. El total de la volemia es calculada como 100 ml/kg para lactantes menores de 1 mes; 80 ml/kg para niños entre 1 mes a 10 años y 70 ml/kg para mayores de 10 años²⁸.

La leucoaféresis tiene la ventaja de remover gran número de células (aproximadamente 10^{11} a 10^{12}) sin la pérdida de grandes volúmenes de sangre. La desventaja de este procedimiento es la necesidad de contar con un cáteter venoso central, 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.²⁴

La recomendación de la Academia Americana para Aféresis para hiperleucocitosis es categoría I (terapia de primera línea) y recomendación grado IB (recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad) para leucostasis. Como la recomendación para pacientes con LLA e hiperleucocitosis (cuenta de glóbulos blancos >400,000/L) es categoría II (profilaxis) y recomendación grado IIC, la citoreducción debe ser reservada para pacientes que presentan complicaciones asociadas a leucostasis o aquellos con cuenta muy alta de células⁸.

La evidencia respecto a la leucoaféresis es controvertida, pero se ha utilizado para la leucoreducción en pacientes con leucemia con hiperleucocitosis. De cualquier forma, no hay datos claros que demuestren un beneficio para utilizar rutinariamente este procedimiento, por lo que se prefiere la quimioterapia antes de leucoaféresis. Estudios recientes han evidenciado complicaciones relacionadas con leucoaféresis,

en al menos 85% de los pacientes que se sometieron al procedimiento ya sea con LLA o LMA. Estas complicaciones predominantemente comprendían problemas neurológicos y respiratorios, además, metabólicos como hipocalcemia¹⁶.

Según una guía de práctica clínica del *Hospital for Sick Children en Toronto*²⁸, Canadá, que ha sido revisada este año, se sugieren las siguientes indicaciones para leucoaféresis en el contexto de pacientes con leucemia aguda e hiperleucocitosis:

- Todo paciente con LLA o LMA y cuenta de glóbulos blancos >100,000/L y signos clínicos o síntomas de hiperleucocitosis.
- Pacientes con LLA asintomáticos y con cuenta de glóbulos blancos >400,000/L.
- Pacientes con LMA asintomáticos y con cuenta de glóbulos blancos >200,000/L.

DISEÑO METODOLÓGICO.

1. Ubicación.

Servicio de Oncología, Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador.

2. Tipo de investigación.

- ✓ Según el paradigma del planteamiento del problema: **cuantitativo**, porque se realizaron mediciones numéricas, como prevalencia, frecuencias y análisis estadísticos.
- ✓ Según el alcance de la investigación: **descriptivo**, ya que se señalaron características diversas de la población; y **correlacional**, ya que se analizaron dichas características para relacionar y comparar; y **explicativo** porque se asociaron variables para establecer riesgo.
- ✓ Según la planificación de la toma de datos: **retrospectivo**, porque se revisaron los expedientes clínicos posterior a la aparición, manejo y desenlace de los eventos estudiados.
- ✓ Según el número de ocasiones en que se mide la variable: **transversal**, realizándose durante un rango de tiempo bien definido.

3. Período de investigación.

Enero 2017 – marzo 2018

4. Diseño de estudio.

Estudio de cohorte.

5. Universo (unidades de observación y análisis).

Pacientes que se diagnosticaron con leucemia linfoblástica aguda en el período antes señalado, y a quienes le iniciaron el protocolo centroamericano para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda 2015, encontrándose en la fase de inducción, los cuales fueron **75 pacientes**, según la base de datos brindada por la Fundación Ayúdame a Vivir y el Servicio de Oncología del Hospital Nacional de

Niños Benjamín Bloom. Leucemia linfoblástica aguda se encuentra según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE 10) como C 91.0.

6. Poblaciones:

Se realizaron gestiones para solicitud de los expedientes clínicos en Epidemiología y Archivo del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, pudiéndose revisar sólo 65 expedientes, ya que, en los diversos momentos asignados para la revisión, 10 expedientes se encontraban en la Consulta Externa u Hospitalización, por lo que no se pudieron obtener datos de estos pacientes.

Se obtuvieron dos poblaciones, con un total general de 65 pacientes.

- ✓ **Pacientes con hiperleucocitosis: 14.**
- ✓ **Pacientes sin hiperleucocitosis: 51.**

7. Variables.

a) Independientes:

Hiperleucocitosis: cuenta de globulos blancos mayores de 100,000/mm³.

Leucemia linfoblástica aguda: consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.

b) Dependientes:

Morbilidad: presencia de una determinado tipo de enfermedad en una población. Según la Real Academia Española (RAE), es la proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo determinado.

Mortalidad: según la Organización Mundial de la Salud, indica el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo y causa.

Fase de inducción a la remisión: es inducir a una completa remisión mediante la erradicación de más del 99% de la carga inicial de células leucémicas, restableciendo además una hematopoyesis normal; esto incluye una médula ósea

con evaluación morfológica de celularidad normal y blastos leucémicos <5% y ausencia de enfermedad en sitios extramedulares; acompañado además de un conteo absoluto de neutrófilos $>0.5 \times 10^9/L$ y conteo de plaquetas $>100 \times 10^9/L$; teniendo además una condición clínica normal.

8. Operacionalización de variables:

OBJETIVO ESPECIFICO N° 1: Identificar las características epidemiológicas de pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.			
UNIDADES DE ANALISIS: pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, enero, 2017 – marzo, 2018.			
VARIABLES	OPERACIONALIZACION	INDICADORES	VALOR
INDEPENDIENTE: Hiperleucocitosis.	Cuenta de globulos blancos mayores de 100,000/mm ³ .	Conteo de glóbulos blancos.	número de “leucocitos” por mm ³ o L.
DEPENDIENTE: Características epidemiológicas.	Se han definido a las características epidemiológicas como una cualidad o circunstancia propia de una persona que nos permite el estudio de la distribución (poblacional o territorial) y los determinantes (personales) relacionados con la salud.		
	Género: característica biológica de un individuo que lo diferencia entre masculino y femenino.	Frecuencia de pacientes asignados según género: masculinos y femeninos.	Género: masculino o femenino.
	Edad: tiempo expresado en meses o años que ha vivido un individuo.	Frecuencia de pacientes por rango de edades.	Rangos de edades: - < 1 años. - 2 – 4 años. - 5 – 10 años. - > 10 años.
	Procedencia: domicilio de un individuo, estableciéndose en el presente estudio de acuerdo a tres características: urbano o rural, departamento y municipio del país, y el área de responsabilidad del Ministerio de Salud.	Frecuencia de pacientes según procedencia.	- Departamento: 14 departamentos de la República de El Salvador. Municipio: 262 municipio de la República de El Salvador. - Rural o urbano. - Área del Ministerio de Salud: metropolitana, central, paracentral, occidental u oriental.

OBJETIVO ESPECIFICO N° 2: Establecer las características clínicas de pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.

UNIDADES DE ANALISIS: pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, enero, 2017 – marzo, 2018.

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	INDICADORES	VALOR
INDEPENDIENTE: Hiperleucocitosis.	Cuenta de globulos blancos mayores de 100,000/mm ³ .	Conteo de glóbulos blancos.	número de "leucocitos" por mm ³ o L.
DEPENDIENTE: Características clínicas.	Fiebre: historia de fiebre por el cuidador y/o evidencia de fiebre en el expediente clínico en la primera consulta.	Frecuencia de pacientes que presentaron fiebre y odds ratio.	Fiebre: SI/NO; grados centígrados de temperatura.
	Esplenomegalia: descripción en la historia clínica de la Unidad de Emergencia o de ingreso a un servicio y/o centímetro palpables bajo el reborde costal izquierdo.	Frecuencia de pacientes que presentaron esplenomegalia y odds ratio.	Esplenomegalia: SI/NO; centímetros bajo el reborde costal izquierdo.
	Púrpura: descripción en la historia clínica de la Unidad de Emergencia o de ingreso a un servicio de equimosis o petequias y su localización anatómica.	Frecuencia de pacientes que presentaron púrpura y odds ratio.	Púrpura: SI/NO; localización anatómica.
	Hemorragia: historia de hemorragia por el cuidador o descripción en la historia clínica de la Unidad de Emergencia o de ingreso a un servicio de hemorragia y su localización anatómica.	Frecuencia de pacientes que presentaron hemorragia y odds ratio.	Hemorragia: SI/NO; localización anatómica.
	Estado de conciencia: puntos de escala de coma de Glasgow o AVDI en base a los criterios requeridos para las escalas respectivas.	Frecuencia de pacientes que presentaron alteración del estado de conciencia y odds ratio.	Estado de conciencia: puntaje de escala de coma de Glasgow (3-15 puntos); AVDI (alerta, responde a estímulos verbales, responde a estímulos dolorosos, inconsciente).

OBJETIVO ESPECIFICO N° 3: Describir las características de laboratorio de pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.			
UNIDADES DE ANALISIS: pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, enero, 2017 – marzo, 2018.			
VARIABLES	OPERACIONALIZACION	INDICADORES	VALOR
INDEPENDIENTE: Hiperleucocitosis.	Cuenta de globulos blancos mayores de 100,000/mm ³ .	Conteo de glóbulos blancos.	número de “leucocitos” por mm ³ o L.
DEPENDIENTE: Características de laboratorio.	Biometría hemática: Hemograma o conteo sanguíneo completo al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de pacientes con y sin hiperleucocitosis.	Reporte de hemograma completo al diagnóstico y la media, con análisis a través de T de Student, de los siguientes parámetros de ambas poblaciones: - Hemoglobina. - Hematócrito. - Plaquetas - Blastos.	- Hemoglobina (g/dl). - Hematocrito (%). - Plaquetas (/mm ³). - Blastos (/mm ³).
	Química sanguínea: Evalúan parámetros bioquímicos que pueden alterarse al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de pacientes con y sin hiperleucocitosis.	Reporte de la química sanguínea al diagnóstico y la media, , con análisis a través de T de Student de los siguientes parámetros de ambas poblaciones: - Ácido úrico. - Potasio. - Fósforo. - Calcio. - Deshidrogenasa láctica. - Creatinina. - Nitrógeno uréico.	- Ácido úrico - Potasio (mEq/l). - Fósforo (mg/dl). - Calcio (mg/dl). - Deshidrogenasa láctica. - Creatinina (mg/dl). - Nitrógeno uréico (mg/dl).
	Inmufenotipo. Es una técnica utilizada para estudiar la proteína expresada por las células. Se obtiene reporte de cada paciente, que se guarda en el protocolo individual en los expedientes clínicos.	Inmunofenotipo Precursores de células B y T.	

OBJETIVO ESPECIFICO N° 4: Enumerar las medidas terapéuticas utilizadas para el manejo de hiperleucocitosis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.			
UNIDADES DE ANALISIS: pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, enero, 2017 – marzo, 2018.			
VARIABLES	OPERACIONALIZACION	INDICADORES	VALOR
INDEPENDIENTE: Hiperleucocitosis.	Cuenta de globulos blancos mayores de 100,000/mm ³ .	Conteo de glóbulos blancos.	número de "leucocitos" por mm ³ o L.
DEPENDIENTE: Medidas terapéuticas.	Las medidas terapéuticas se refieren a la utilización de un conjunto de prácticas que previamente han sido aprobadas para tratar o manejar una morbilidad.	Los siguientes indicadores deberán estar escritos en la hoja de indicaciones médicas y con evidencia de cumplimiento.	.
	Prevención de complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Hidratación endovenosa: solución glucosalina o salina normal. - Uso de bicarbonato de sodio. - Uso de alopurinol. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hidratación endovenosa: la media de mililitros por superficie corporal en 24 horas indicadas en ambos grupos de población. - Bicarbonato de sodio: la media de miliequivalentes por peso en 24 horas en ambos grupos de población. - Alopurinol: la media de miligramos por peso por dosis en ambos grupos de población. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hidratación endovenosa: mililitos por superficie corporal en 24 horas. - Bicarbonato de sodio: miliequivalentes por peso en 24 horas. - Alopurinol: miligramos por peso por dosis.
	Citoreducción: <ul style="list-style-type: none"> - Exanguíneo transfusión: evidencia del procedimiento por nota médica. - Leucoaféresis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia de pacientes a los que se les realizó exanguíneo transfusión y número de veces por paciente. - Frecuencia de pacientes a los que se les realizo leucoaféresis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Exanguíneo transfusión: SI/NO; número de veces. - Leucoaféresis: SI/NO; número de veces.
	Manejo de complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Ventilación mecánica: evidencia de nota por médico de procedimiento de intubación y registro de los días con soporte ventilatorio. 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia de pacientes a los que se les realizó ventilación mecánica y tiempo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ventilación mecánica: SI/NO; tiempo en horas o días.
	Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos: evidencia de historia clínica de ingreso o nota de recibido en el expediente clínico.	Frecuencia de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos de pacientes con y sin hiperleucocitosis.	

OBJETIVO ESPECIFICO N° 5: Estimar el riesgo relativo de hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda para la morbimortalidad durante la fase de inducción en pacientes tratados con el protocolo centroamericano 2015.

UNIDADES DE ANALISIS: pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, enero, 2017 – marzo, 2018.

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	INDICADORES	VALOR
INDEPENDIENTE: Hiperleucocitosis.	Cuenta de globulos blancos mayores de 100,000/mm ³ .	Conteo de glóbulos blancos.	número de "leucocitos" por mm ³ o L.
DEPENDIENTE: Morbilidad. Mortalidad.	Morbilidades:	Frecuencia de pacientes con y sin hiperleucocitosis durante la fase de inducción; odds ratio y valor P al analizar en tabla de contingencia de las siguientes morbilidades: <ul style="list-style-type: none"> - Convulsiones. - Hemorragia intracraneana: - Síndrome de encefalopatía posterior reversible - Síndrome de lisis tumoral. - Insuficiencia renal aguda. - Sepsis. - Neumonía. - Leucostasis pulmonar. 	- Convulsiones: SI/NO
	- Convulsiones: historia por el cuidador o nota que el expediente clínico que evidencie convulsión.		- Hemorragia intracraneana: SI/NO; localización.
	- Hemorragia intracraneana: evidencia por estudio de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética).		- Síndrome de encefalopatía posterior reversible: SI/NO
	- Síndrome de encefalopatía posterior reversible: nota en el expediente clínico que sugiera presencia del síndrome.		- Síndrome de lisis tumoral: SI/NO
	- Síndrome de lisis tumoral: nota en el expediente clínico que reuna los criterios diagnósticos del síndrome.		- Insuficiencia renal aguda: SI/NO.
	- Insuficiencia renal aguda: nota en el expediente clínico que concluya presencia de insuficiencia renal aguda por medición de la fórmula de Schwartz para el Filtrado Glomerular.		- Sepsis: SI/NO
	- Sepsis: nota en el expediente clínico que reuna los criterios diagnósticos en base a la escala de SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) o Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Además, aislamiento en cultivo de agente microbiológico.		- Neumonía: SI/NO
	- Neumonía: evidencia en expediente de síntomas o evidencia radiográfica.		- Leucostasis pulmonar: SI/NO
	- Leucostasis pulmonar: evidencia clínica en el expediente o evidencia radiográfica.		- Número de fallecidos y causa de mortalidad.
Mortalidad:	- Fallecidos en la fase de inducción.		

OBJETIVO ESPECIFICO N° 6: Determinar la prevalencia de remisión en la fase de inducción y el estado actual en pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.

UNIDADES DE ANALISIS:

VARIABLES	OPERACIONALIZACION	INDICADORES	VALOR
INDEPENDIENTE: Hiperleucocitosis.	Cuenta de globulos blancos mayores de 100,000/mm ³ .	Conteo de glóbulos blancos.	Número de "leucocitos" por mm ³ o L.
DEPENDIENTE: Remisión y estado actual.	Remisión: médula ósea con evaluación morfológica de celularidad normal y blastos leucémicos <5% y ausencia de enfermedad en sitios extramedulares; acompañado además de un conteo absoluto de neutrófilos >0.5x10 ⁹ L y conteo de plaquetas >100 X 10 ⁹ L; teniendo además una condición clínica normal. Estado actual: es la situación clínica en la que se encuentra el paciente en el momento en el que se realiza el estudio, pudiendo ser, vivo, muerto, recaída y abandono.	<ul style="list-style-type: none"> - Porcentaje de pacientes con remisión al finalizar la inducción. - Estado actual del paciente en base al expediente clínico: - Vivo: con expediente clínico habilitado y con seguimiento en la consulta externa. - Muerto: que se haga constar en el expediente clínico el formulario de fallecido. - Recaída: que se haga constar en el expediente clínico el hallazgo de recaída. - Abandono: que se haga constar en el expediente clínico que el paciente abandonó el tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Remisión al finalizar la fase de inducción: SI/NO - Neutrófilos al finalizar la fase de inducción: número/mm³. - Plaquetas al finalizar la fase de inducción: número/mm³. - Aspirado de médula ósea al finalizar la fase de inducción: porcentaje de blastos (%). - Estado actual del paciente: vivo/muerto/recaída/abandono.

9. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión.	Criterios de exclusión.
<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que se diagnostiquen con leucemia linfoblástica aguda con y sin hiperleucocitosis en el período de investigación del servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.• Pacientes con edades de 0 a 15 años con el criterio antes descrito.	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que no se encuentren en la fase de inducción del protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda.• Pacientes que se han tratado con un protocolo diferente.

10. Fuentes de información.

Fuentes primarias.	Fuentes secundarias.
<ul style="list-style-type: none">• Expedientes clínicos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el período de investigación.	<ul style="list-style-type: none">• Libros de texto de Pediatría y Oncología Pediátrica.• Artículos científicos de las temáticas: leucemia linfoblástica aguda, hiperleucocitosis.• Base de datos de pacientes del servicio de Oncología y la Fundación Ayúdame a Vivir del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

11. Técnicas de obtención de información.

Se elaboró un *Formulario de recolección de datos* (Anexo 1), el cual ha sido llenado por el investigador con la base de datos de pacientes del servicio de Oncología y la Fundación Ayúdame a Vivir del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y

expedientes clínicos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el período de investigación.

12. Herramientas para obtención de información.

- “*Formulario de recolección de datos*” (Anexo 1).
- Base de datos de pacientes del servicio de Oncología.
- Base de datos del investigador.

13. Recolección de datos.

Posterior a la autorización por el comité de ética del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, se procedió a entregar el acta de aprobación por dicho comité, al Servicio de Oncología para acceder a la base de datos de la Fundación Ayúdame a Vivir. Se obtuvieron los números de expedientes clínicos de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, y se solicitaron dichos expedientes en físico al Archivo de dicho centro para obtener los datos. Sin embargo, no se pudo acceder a 10 expedientes por cuestiones administrativas de la Unidad de Archivo, o porque en el momento de la recolección, los pacientes se encontraban en la Consulta Externa. Una vez con los expedientes, se procedió al llenado del *Formulario de recolección de datos* por el investigador y colaboradores, introduciendo la información en cada apartado. Se creó un *Libro* para base de datos en Microsoft Excel 2016 para introducir la información, donde se almacenó cumpliendo los acuerdos de confidencialidad.

14. Procesamiento y análisis de la información.

En el Libro creado en Microsoft Excel 2016 se procesaron los datos según objetivos, realizando gráficos y tablas dinámicas para el posterior análisis.

Para los primeros tres objetivos se describieron esquemáticamente los hallazgos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de los pacientes con hiperleucocitosis, haciendo comparación con los datos de pacientes sin hiperleucocitosis. Se indagó en el segundo objetivo a través de una tabla de contingencia si la hiperleucocitosis

brindaba riesgo para presentarse con ciertos síntomas específicos, a través del método exacto de Fisher, obteniendo valor P y odds ratio.

Con el tercer objetivo, se buscó significancia estadística en los valores de laboratorio diferentes presentados en ambos grupos de estudio.

Además, con el cuarto objetivo se revisó la media y rangos de las principales medidas terapéuticas en ambos grupos de estudio, también, se graficó el uso de exanguineotransfusión y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos para los pacientes con hiperleucocitosis.

Para el quinto objetivo, se realizaron tablas dinámicas con los datos recogidos indagando las principales complicaciones durante la fase de inducción del total de pacientes, y se utilizó la página web <http://www.openepi.com/> para analizar dicha información con tablas de contingencia 2x2, obteniendo la significancia estadística a través del método exacto de Fisher obteniendo odds ratio apareado a través de las Series de Taylor, para establecer el nivel de riesgo. No se incluyó análisis estadístico ni gráfico de mortalidad, ya que no hubo evento mortal durante la fase de inducción, ni en las fases posteriores.

Para el sexto objetivo se documentó el porcentaje de remisión según criterios establecidos en la Operacionalización de Variables, así como el estado actual de los pacientes. Se realizó una tabla que muestra el rango y media de los neutrófilos y plaquetas en el día 33 de la inducción de los pacientes que debutaron con hiperleucocitosis.

15. Consideraciones éticas, mecanismo de confidencialidad y resguardo de datos.

Para el resguardo de la información brindada por los participantes en el proceso investigativo, fue sometido a revisión por parte del comité de ética del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, exponiendo los siguientes puntos a considerar:

a) Propósito:

El propósito de esta investigación fue recopilar información sobre el impacto de hiperleucocitosis en la morbimortalidad de pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

2015, del servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, para establecer un punto de partida para futuras investigaciones y la búsqueda de soluciones al problema.

b) Beneficio.

Obtención de información sobre el impacto de hiperleucocitosis en la morbimortalidad de pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, del servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

c) Confidencialidad.

La información obtenida a través del estudio ha sido estrictamente confidencial, manteniendo en el anonimato la fuente de dichos datos de todos los miembros participantes. Por lo anterior, el instrumento utilizado para la recolección de los datos no presentaba apartado para la identificación del participante.

16. Recursos e inversión.

a) Recursos humanos:

- Investigador principal: 1.
- Asesor temático: 1.
- Asesor metodológico: 1.
- Colaboradores: 5.

b) Recursos materiales:

Materiales.	Cantidad.	Precio unidad.	Precio total.
Papel bond.	500 hojas.	\$4	\$12
Impresiones	500 hojas	\$0.05	\$25
Fotocopias.	500 fotocopias.	\$0.02	\$10
Gasolina.	4 galones.	\$4	\$16
Internet.	12 meses.	\$22.41	\$268.92
Lapicero o lápiz.	5 de cada uno.	\$0.25	\$2.50
Microsoft Excel 2016.	1 año	\$60	\$60
			Total: \$394.42

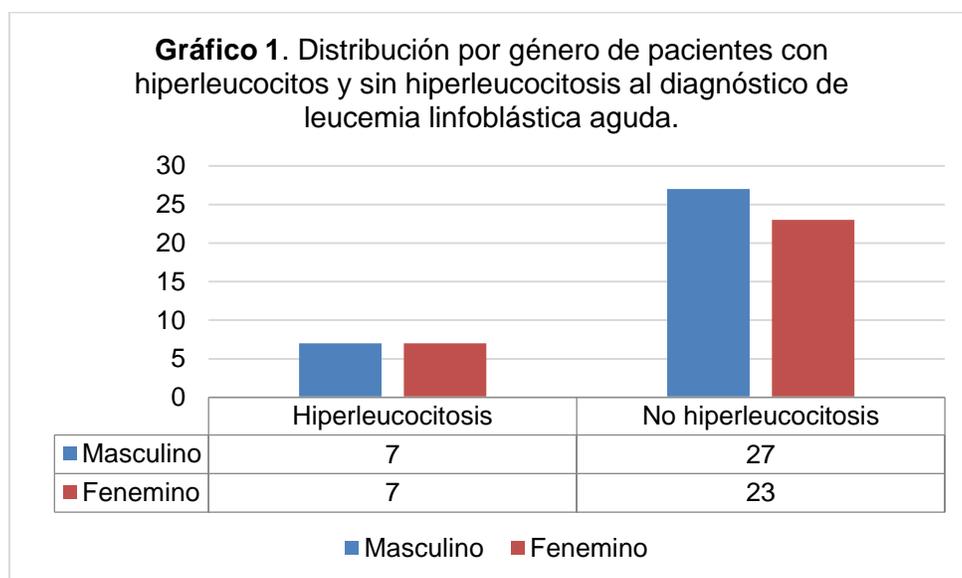
RESULTADOS.

Se han expuesto los resultados en orden según los objetivos planteados, analizando los datos de **75 pacientes** con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015 en el período de enero, 2017 – marzo, 2018 en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom. De ésta población, se presentaron al diagnóstico con hiperleucocitosis **14 pacientes**, representando **18.6%** del total. Del resto de pacientes, sin hiperleucocitosis, sólo se recolectaron datos de 51 pacientes, ya que no se pudo acceder al expediente clínico de 10 pacientes por diferentes motivos administrativos de la unidad de Archivo del centro hospitalario.

De los 14 pacientes con hiperleucocitosis, 12 se catalogaron de Riesgo Intermedio por la cuenta inicial de globulos blancos, y 2 con Riesgo Alto por la edad de aparición (< 1 año).

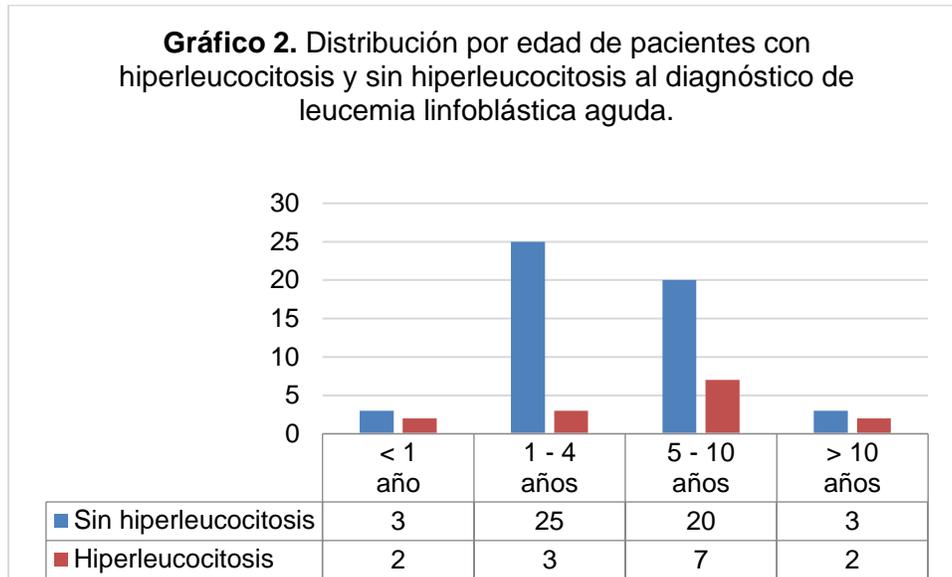
1. Primer objetivo:

Se han identificado las características epidemiológicas de pacientes con y sin hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados con el protocolo centroamericano 2015.



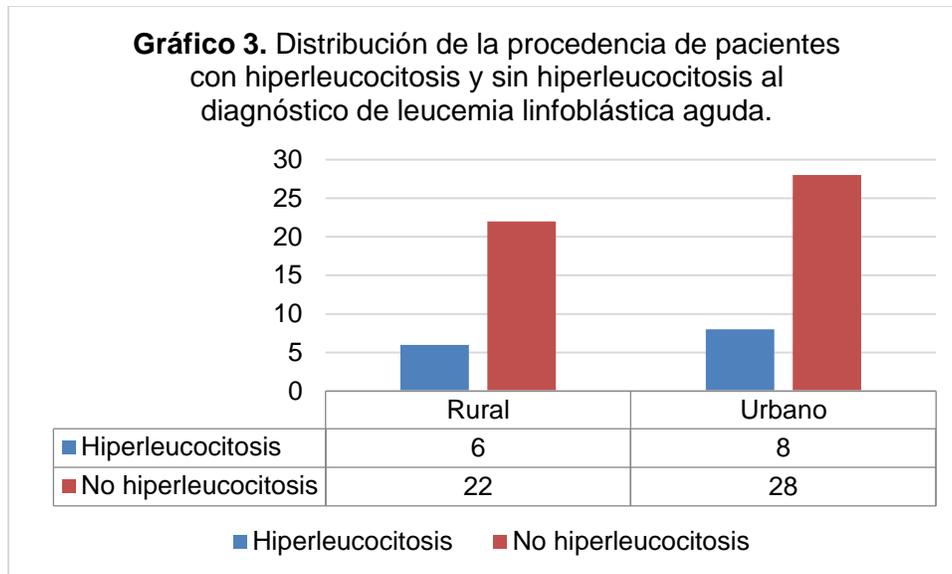
Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

En cuanto a la distribución por género de ambas poblaciones, el **gráfico 1** evidencia una distribución igual, con un 50% de masculinos y femeninos para la población con hiperleucocitosis, con una razón de niños y niñas de 1:1. En comparación con los pacientes sin hiperleucocitosis, con una razón de 1.2:1.



Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

En cuanto a la distribución por edad, para los pacientes con hiperleucocitosis el grupo con mayor representación son entre 5 a 10 años, con **7 pacientes**, seguido por pacientes entre 1 a 4 años con **3 pacientes (gráfico 2)**. En comparación con el grupo de pacientes sin hiperleucocitosis, el grupo con mayor representación se encuentra entre 1 a 4 años, también con un **25 pacientes (50%)**. En ambos grupos de estudio, los extremos de edad corresponden a los de menor frecuencia.



Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

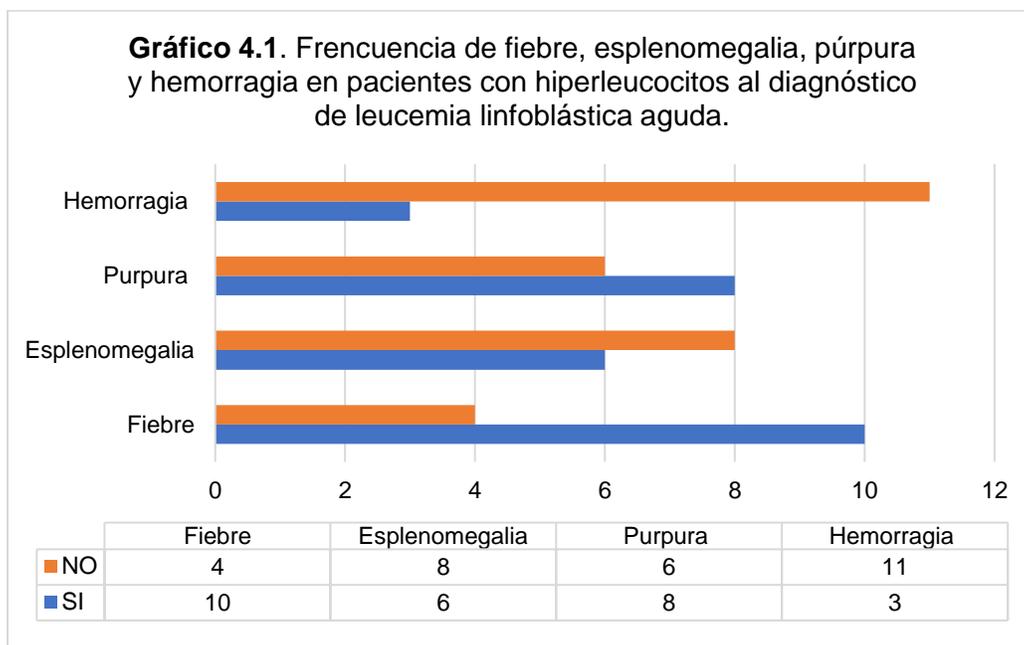
En cuanto a la procedencia, se definieron 4 variables sociodemográficas. La primera de ellas se muestra en la **gráfica 3**, haciendo notar, que para ambos grupos, la mayoría de los pacientes proceden del área urbana, siendo San Salvador el departamento del país con mayor cantidad de pacientes. Además, de las áreas geográficas del Ministerio de Salud de donde proceden los pacientes con hiperleucocitosis, se evidencia igual número en las áreas Metropolitana, Paracentral y Occidental (n=4, cada uno). No se recibieron pacientes con hiperleucocitosis del área Central (Chalatenango y La Libertad).

Para los pacientes sin hiperleucocitosis, el área Occidental fue el área de mayor cantidad de pacientes (n=15), seguido por el área Metropolitana (n=14). Para este grupo de estudio, si se contó con participación del área Central (n=8).

Además, San Salvador fue el municipio con mayor casos para los pacientes con hiperleucocitosis (n=3).

2. Segundo objetivo:

En cuanto a las características clínicas investigadas de pacientes con y sin hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

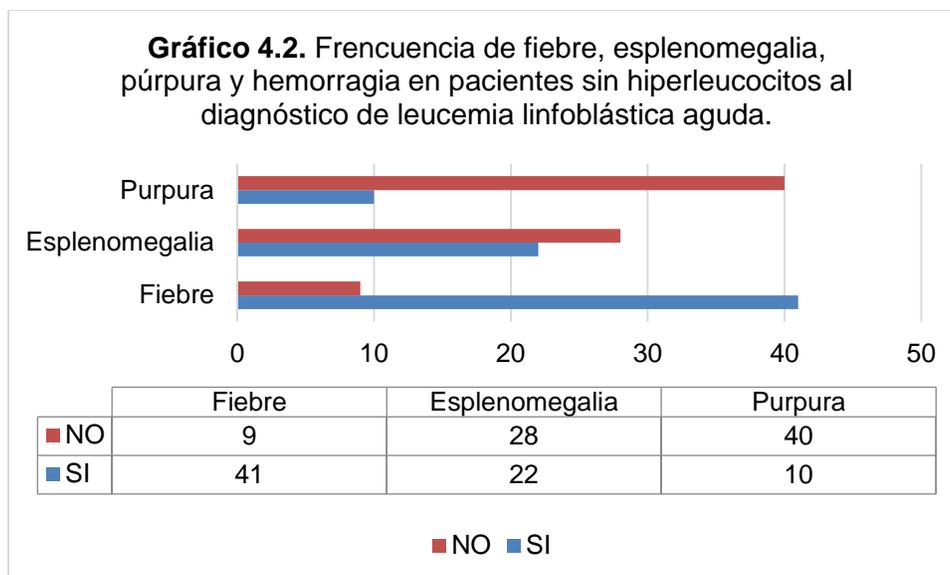


Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

Para el grupo de pacientes con hiperleucocitosis, el **gráfico 4.1** evidencia que 10 pacientes acusaban historia de fiebre al diagnóstico, sin embargo, no se documentó en las historias de la Unidad de Emergencia ni en el Servicio de Ingreso. También, al examen físico sólo en 6 paciente se encontró con esplenomegalia (rango: 3 – 7 cm). El sangrado expresado en púrpura (petequias y equimosis) fue evidenciado en 8 pacientes, de los cuáles en 6 fueron lesiones generalizadas. Este hallazgo tiene significancia estadística con respecto a los pacientes sin hiperleucocitosis (**P = 0.005**), con un odds ratio de **5.2 (IC 95%=1.44, 19.54)**.

El hallazgo clínico menos frecuente fue la hemorragia de mucosas, sólo 3 pacientes presentaron dicha característica, principalmente epistaxis, con un odds ratio de **20 (IC 95%=1.6 – 70; p=0.008)**.

Los 14 pacientes se encontraron con un puntaje de Escala de Coma de Glasgow de 15 al momento de la evaluación en la Unidad de Emergencia.



Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

Para el grupo de pacientes sin hiperleucocitosis, el hallazgo de fiebre fue más frecuente en comparación al primer grupo, con un **82%** de pacientes que acusaron fiebre a la entrevista en la Unidad de Emergencia o en el Servicio de ingreso (**gráfico 4.2**). De estos, sólo en 10 pacientes se documentó fiebre (rango: 38 – 40.2 °C). En cuanto a esplenomegalia, sólo el **44%** de pacientes tuvieron dicho hallazgo (rango: 2 – 8 cm).

Por último, el 20% de pacientes tuvieron manifestaciones purpúricas (petequias o equimosis), de éstos, la localización más frecuente fueron las extremidades superiores e inferiores (n=6). Ningún paciente tuvo manifestaciones de hemorragia de mucosas.

El 100% de los pacientes se encontraron con un puntaje de Escala de Coma de Glasgow de 15 al momento de la evaluación en la Unidad de Emergencia.

Tabla 1. Hallazgo de esplenomegalia en pacientes con y sin hiperleucocitosis.

Esplenomegalia	Hiperleucocitosis (n=14)	No hiperleucocitosis (n=22)
< 5 cm.	3 (50%)	13 (59 %)
>5 cm.	3 (50%)	9 (40%)

Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

En la **Tabla 1** se evidencia la distribución de esplenomegalia en ambos grupos de estudio, según el tamaño. Como podemos ver, existe una distribución similar en cuanto a los centímetros medidos en estos pacientes, con un ligero aumento de frecuencia en los menores de 5 cm en pacientes sin hiperleucocitosis.

3. Tercer objetivo:

Se describe en la **Tabla 2** el promedio y rango de resultados pruebas de laboratorio de pacientes con y sin hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.

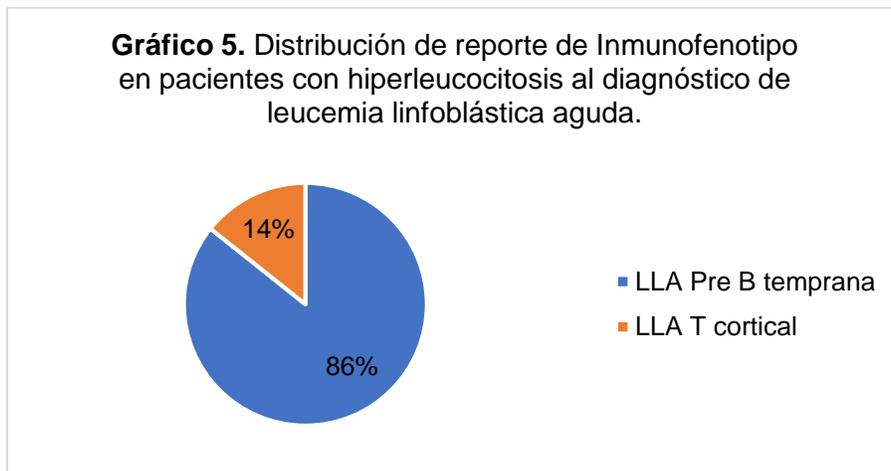
Tabla 2. Hallazgos de laboratorio de pacientes con y sin hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.		
	Hiperleucocitosis (n=14)	No hiperleucocitosis (n=50)
Leucocitos (/mm³)		
Media	204862	19491
Rango	100340 - 915220	260 - 92610
Hemoglobina (g/dL)		
Media	7.28	6.85
Rango	3.1 - 14.9	1.80 - 14.3
Hematócrito (%)		
Media	20.5	19.2
Rango	10.4 - 42	5.0 - 41.0
Blastos (/mm³)		
Media	182658	10392
Rango	91182 - 869459	0 - 70383
Neutrófilos (/mm³)		
Media	7202	7589
Rango	0 - 22689	0 - 14444
Linfocitos (/mm³)		
Media	12322	7589
Rango	0 - 27456	0 - 83328
Plaquetas (/mm³)		
Media	35429*	76059
Rango	10000 - 90000	4000 - 268000
Potasio (mEq/l)		
Media	3.7	3.8
Rango	2.4 - 4.4	1.81 - 4.80
Calcio (mg/dl)		

Media	9.3	9.3
Rango	8.5 - 10.1	7.40 - 15.7
Fósforo (mg/dl)		
Media	4.0	4.5
Rango	2.2 - 5.2	2.7 - 5.8
Deshidrogenasa láctica		
Media	1865*	826
Rango	305 - 5128	119 - 11840
Ácido úrico (mg/dl)		
Media	5.0	5.9
Rango	1.9 - 9.1	2.5 - 35.0

Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

*p value <0.05

Como se evidencia en la tabla anterior, sólo se encontraron dos parámetros con significancia estadística a través del método T de Student, para la población con hiperleucocitosis, estos son el conteo de plaquetas y la cuantificación de deshidrogenasa láctica.



Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

En el **gráfico 5** se describe la distribución de reporte de Inmunofenotipo de pacientes con hiperleucocitosis, la mayoría son de tipo LLA Pre B temprana con 12 pacientes. Para la población de pacientes sin hiperleucocitosis, sólo un paciente resultó con inmunofenotipo tipo T cortical.

4. Cuarto objetivo:

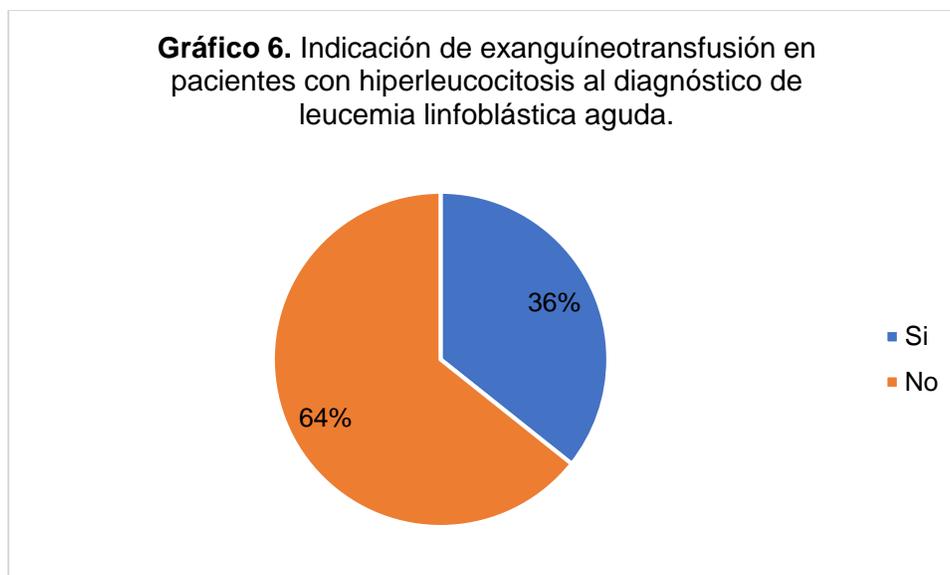
Se enumeran las medidas terapéuticas utilizadas para el manejo de hiperleucocitosis al diagnóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, implementadas en la Unidad de Emergencia o servicio de hospitalización. Además, se exponen las medidas empleadas en pacientes sin hiperleucocitosis. Al indagar en diferencia estadística sobre la utilización de medidas terapéuticas en los pacientes con hiperleucocitosis en base a las cuentas de glóbulos blancos y los resultados, no se evidenció alguna.

Tabla 3. Uso de líquidos endovenosos, infusión de bicarbonato de sodio y alopurinol en pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.		
Líquidos endovenosos (ml/m²)	Hiperleucocitosis (n=14)	No hiperleucocitosis (n=50)
Media	2400	2160
Rango	1500 - 3250	1450 – 3300
Bicarbonato de sodio (mg/kg)		
Media	3.6	3.7
Rango	1 - 7.6	1.3 – 6.2
Alopurinol (mg/m²)		
Media	340	409
Rango	200 - 640	197 - 1071

Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

Como se aprecia en la **Tabla 3**, el 100% de los pacientes fueron sometidos a líquidos endovenosos altos, bicarbonato de sodio y alopurinol, describiéndose la media y rangos.

Gráfico 6. Indicación de exanguíneotransfusión en pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.



Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

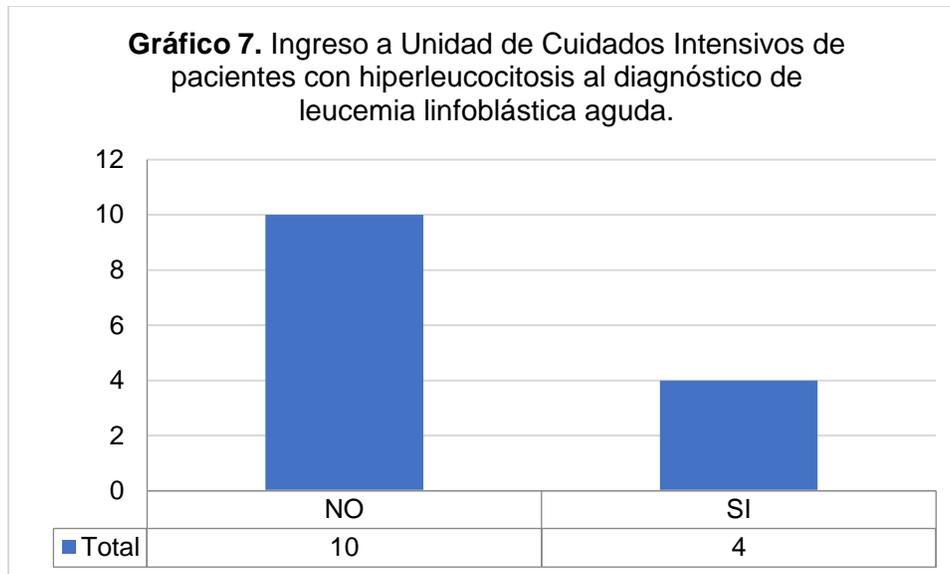
En el **gráfico 6**, sólo 5 pacientes que se presentaron con hiperleucocitosis fueron sometidos a exanguíneotransfusión, de los cuáles sólo en 2 pacientes se realizó en 2 ocasiones, y en el resto en 1 ocasión.

Tabla 4. Pacientes con hiperleucocitosis a quienes se les realizó exanguíneotransfusión.

	Cuentas de glóbulos blancos (x mm ³).	Veces del procedimiento.	Complicaciones.
1	135320	1	Ninguna.
2	158340	1	Convulsiones.
3	164270	1	Ninguna.
4	192820	2	Ninguna.
5	915220	2	Neumonía.

Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

Al detallar las cuentas de globulos blancos de los pacientes a los que se les realizó exanguíneotransfusión, el valor más bajo fue de 135,320 xmm³ (este paciente no presentó alguna complicación estudiada durante la inducción). El valor más alto fue de 915,220 xmm³, realizándosele el procedimiento en 2 ocasiones, y presentó neumonía durante la inducción (**Tabla 4**).



Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

También, el **gráfico 7** evidencia el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos ocurrió sólo en 4 pacientes, con un promedio de estancia en dicha unidad de 3 días. En comparación al 12% de pacientes sin hiperleucocitosis que fueron ingresados a dicha unidad, sin significancia estadística ($P=0.08$).

En ningún paciente se realizó leucoaféresis o necesitó ventilación mecánica al momento del ingreso.

No se cuenta con datos en los expedientes clínicos para obtener la escala PRISM III (Pediatric Risk of Mortality Score) para su evaluación al ingreso de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

5. Quinto objetivo:

En cuanto al establecimiento del riesgo para morbilidad en los pacientes con hiperleucocitosis se presenta en la **tabla 5**, describiéndose a través del odds ratio, con el intervalo de confianza para cada variable y la significancia estadística (valor P).

Tabla 5. Riesgo de pacientes con hiperleucocitosis para presentar morbilidad en la inducción.			
Morbilidad	Odds ratio ajustado	Intervalo de confianza= 95%	Valor P (<0.05)
Convulsiones	2.7	0.9 – 8.6	0.03
Síndrome de encefalopatía posterior reversible.	6.5	1.5 – 28.8	0.02
Síndrome de lisis tumoral.	13	1.9 – 19	0.0004
Insuficiencia renal aguda.	25	1.5 – 40	0.002
Sepsis.	2.4	0.8 – 6.8	0.04
Neumonía.	2.5	0.7 – 7.9	0.05

Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

El paciente que presentó Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) debutó con cuentas de globulos blancos de 108,550 x mm³. Este paciente presentó convulsiones como parte del mismo cuadro.

Para las siguientes morbilidades, no se reportaron pacientes que las hayan sufrido, o no se encontró significancia estadística entre ambas poblaciones: hemorragia intracraneana (n=0), leucostasis pulmonar (n=0) y cloroma cerebral (n=3, de pacientes sin hiperleucocitosis).

El 100% de pacientes incluidos en el estudio se encontraban con vida, y con seguimiento en la Consulta Externa de Oncología.

6. Sexto objetivo:

Al determinar la prevalencia de remisión en la fase de inducción para los pacientes con hiperleucocitosis, se evidenció que sólo **11 (78%)** pacientes cumplían criterios para establecer remisión. En comparación con los pacientes sin hiperleucocitosis, una cifra similar, con un **82% (n=9)** que cumplieron criterios de remisión al finalizar la inducción, sin significancia estadística (**P = 0.38**).

Los 14 pacientes con hiperleucocitosis presentaron médula ósea con evaluación morfológica de celularidad normal y blastos leucémicos <5% y ausencia de enfermedad en sitios extramedulares para el día 33 posterior del inicio de la inducción, sin embargo, se evidenciaron en 3 pacientes neutropenia y

plaquetopenia al finalizar la inducción. Se muestra en la **Tabla 6** la media y rango de neutrófilos y plaquetas en sangre periférica del día 33 para ambos grupos de estudio. Al momento de finalizar el estudio el 100% de pacientes se encontraron vivos y en seguimiento en la Consulta Externa de Oncología.

Tabla 6. Cuenta de neutrófilos y plaquetas en sangre periférica al finalizar la inducción de pacientes con hiperleucocitosis al diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.		
	Hiperleucocitosis	No hiperleucocitosis
Neutrófilos (/mm³)		
Media	2490	1717
Rango	106 - 7046	60 - 6682
Plaquetas (/mm³)		
Media	292833	245941
Rango	30000 - 582000	15000 - 613000

Fuente: Base de datos de pacientes con LLA, período enero, 2017 – marzo, 2018.

DISCUSIÓN

Generalidades.

La prevalencia de pacientes pediátricos, según datos de diferentes estudios, que debutan con leucemia linfoblástica aguda con cuentas de glóbulos blancos mayores de $100,000/\text{mm}^3$ es del 10 al 30 %¹⁵, en el presente estudio se determinó que la prevalencia es de **18.6%**, encontrándose en el rango antes expuesto. Además, dicho valor es muy cercano a lo descrito en un estudio en el Hospital Universitario Nacional de Pusan, Corea del Sur, donde en una cohorte de 104 pacientes, 19.2% se presentaron con hiperleucocitosis⁸.

Características epidemiológicas.

Con respecto a la distribución de la población por género en ambas poblaciones de estudio (con y sin hiperleucocitosis) se obtuvieron similar representación de masculinos y femeninos, que no difiere de lo encontrado en diferentes estudios donde dicha distribución tiene características variables. Así tenemos que, para el estudio en Corea del Sur, la cohorte que se investigó con pacientes sin hiperleucocitosis contaba con igualdad distribución por género, sin embargo, los pacientes que se presentaron con hiperleucocitosis eran más masculinos. Por otro lado, el estudio en St Jude Children Research Hospital, en Estados Unidos, de *Eguiguren JM et al*, mostraba similares resultados con la presente investigación, con igual número de niños y niñas¹⁹.

En cuanto a los rangos de edad de aparición de hiperleucocitosis donde se evidenciaron más pacientes fueron entre los 5 a 10 años, con un 50%. Dicho resultado concuerda con dos estudios en centros oncológicos de pacientes pediátricos por *Eguiguren et al* y *Gim Kong et al*⁸, en Estados Unidos y Corea del Sur, respectivamente. Para el grupo de pacientes sin hiperleucocitosis, las edades con mayor frecuencia fueron entre 1 a 4 años, también con un 50%, coincidiendo con el estudio presentado en el año 2014 por *Duran D*⁷, en el cual la edad con más prevalencia fue a los 4 años.

Sobre la procedencia de los pacientes, San Salvador es el departamento que aporta mayor cantidad, específicamente del área urbana. Este hallazgo se asemeja al encontrado por *Duran D.*, en el año 2014. Esto pudiera explicarse por la proximidad de los centros de salud en esta localidad, la accesibilidad y la escolaridad de los padres. En cuanto al área geográfica atendida por el Ministerio de Salud, para los pacientes que se presentaron con hiperleucocitosis, las áreas Metropolitana, Paracentral y Occidental contaron con igual número de pacientes. Estas áreas se caracterizan por la mejor accesibilidad a los servicios de salud. Para los pacientes sin hiperleucocitosis, nuevamente se obtienen sujetos del área Occidental (con el mayor número de pacientes) y Metropolitana. No se cuentan con estudios previos con los que se comparen estos hallazgos.

Hallazgos clínicos.

Para ambos grupos de estudios la fiebre fue el síntoma más frecuente acusado por los pacientes antes del diagnóstico. Este hallazgo no ha sido descrito anteriormente en la literatura, probablemente por ser un síntoma inespecífico y sin significancia estadística. La esplenomegalia en los pacientes con hiperleucocitosis se encontró en sólo 42%, en un rango de 3 a 7 cm, con una distribución en cuanto a tamaño (< 5 cm o > 5 cm) de igual frecuencia. Lo anterior coincide con los estudios de Corea del Sur y Estados Unidos, en donde también la distribución en tamaño de esplenomegalia es similar. Con los pacientes sin hiperleucocitosis, la esplenomegalia fue un hallazgo en el 44% de pacientes, siendo la menor a 5 cm la más frecuentemente encontrada (n=13), lo que también ocurre en los estudios de comparación antes descritos (ver **Tabla 3**).

Por último, las manifestaciones hemorrágicas en piel (petequias y equimosis) fueron encontradas al examen físico en pacientes con hiperleucocitosis en el 57%, en comparación con los pacientes sin hiperleucocitosis con un 20%. Esto denota que los pacientes con hiperleucocitosis tienen hasta 5 veces más riesgo de presentar manifestaciones hemorrágicas en piel (***P* = 0.005**). Además, para las manifestaciones hemorrágicas en mucosas, el riesgo para pacientes con hiperleucocitosis de presentarlas al momento del diagnóstico, es de hasta 20 veces

($P = 0.008$). Estos hallazgos no han sido descritos en estudios previos como manifestaciones antes del diagnóstico. En cuanto a manifestaciones neurológicas, ningún paciente se presentó con alteración de estado de conciencia en ambos grupos de estudio.

Hallazgos de laboratorio.

Al analizar los hallazgos de laboratorio de los pacientes con y sin hiperleucocitosis, los parámetros en los cuales se obtuvieron significancia estadística son el conteo inicial de plaquetas, con un promedio de 35,429/mm³ en pacientes que se presentaron con hiperleucocitosis (**$P < 0.05$**), en comparación con el grupo sin hiperleucocitosis, en los cuales se obtuvo un promedio de 76,059/mm³. Esto se interpreta que los pacientes con hiperleucocitosis se presentaron con conteo de plaquetas estadísticamente más bajo que los pacientes sin hiperleucocitosis.

Además, la cuantificación de deshidrogenasa láctica, con un promedio en pacientes con hiperleucocitosis de 1865, y de pacientes sin hiperleucocitosis de 826 (**$P < 0.05$**), indicando la probabilidad de que los pacientes con hiperleucocitosis se presenten con un valor de deshidrogenasa láctica estadísticamente más alta. El primer hallazgo coincide con el estudio de Corea del Sur, en el cual, los pacientes que se presentaron con hiperleucocitosis se encontraron con un promedio inicial de plaquetas menor con respecto a los pacientes sin hiperleucocitosis. En el estudio de Estados Unidos, la cuantificación de deshidrogenasa láctica en pacientes con hiperleucocitosis fue estadísticamente mayor (**$P = 0.001$**) en comparación con los pacientes sin hiperleucocitosis.

En cuanto al resto de hallazgos de laboratorios, no se cuenta con significancia estadística, sin embargo, ambos grupos debutaron con anemia (hemoglobina de 7.28 g/dL, y 6.85 g/dL, con y sin hiperleucocitosis, respectivamente). No se encontraron desbalances electrolíticos iniciales en ambos grupos.

Medidas terapéuticas.

Las medidas terapéuticas básicas de líquidos endovenosos altos se indicaron en el 100% de pacientes, con un promedio de 2400 ml/m² para el grupo de hiperleucocitosis. Además, el uso de bicarbonato de sodio (mEq/kg) fue de 3.6 en este mismo grupo.

Para los dos grupos de estudio se utilizó inicialmente alopurinol, con un promedio de indicación (mg/m²) de 340 para pacientes con hiperleucocitosis y 409 para los pacientes sin hiperleucocitosis. No hay significancia estadística cuando se comparan entre los dos grupos las tres medidas terapéuticas antes mencionadas. En cuanto a la exanguinotransfusión, sólo el **36%** de pacientes con hiperleucocitosis se les realizó este procedimiento. Este procedimiento tiene una frecuencia del 27% según el estudio de *Lowe et al (29)*, con una cohorte de 94 pacientes en St Jude Children Research Hospital, en donde el 63% restante se les realizó leucoaféresis, procedimiento que no está disponible en el centro hospitalario de la presente investigación.

También se analizó el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos al diagnóstico, evidenciando que el **28%** de pacientes con hiperleucocitosis fueron ingresados a dicha unidad, que no resulta en diferencia estadística en comparación con el ingreso de pacientes sin hiperleucocitosis (**12%**); ni representa un factor de riesgo ($P=0.08$). En los estudios de *Eguiguren et al* y *Ozdemir MA* (Estados Unidos y Turquía, respectivamente), el 100% de pacientes con hiperleucocitosis fueron admitidos al debutar con la enfermedad a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Morbilidad.

Se analizó el impacto de la hiperleucocitosis en el apareamiento de morbilidades durante la fase de inducción a través del odds ratio, para estimar el riesgo que presentan los pacientes con hiperleucocitosis para una complicación, como se muestra en la **tabla 5**.

Para convulsiones, la hiperleucocitosis no representa un factor de riesgo por el rango del índice de confianza obtenido, pero si es estadísticamente diferente con un valor **$P=0.03$** , por lo que se puede interpretar que los pacientes con hiperleucocitosis presentan convulsiones como complicación más frecuentemente que los pacientes sin hiperleucocitosis. Este hallazgo se asemeja al encontrado en los estudios de *Gim Kong et al* y *Lowe et al*.

En cuanto al síndrome de encefalopatía posterior reversible, los pacientes que se presentan con hiperleucocitosis tienen hasta 6 a 7 veces más riesgo de presentar dicho síndrome en comparación a los pacientes sin hiperleucocitosis (**IC 95%: 1.5 – 28.8; $P=0.02$**). En el estudio de *Gim Kong et al*, sólo 1 sujeto de una cohorte de 20 pacientes con hiperleucocitosis presentó este síndrome, y no se obtuvo significancia estadística. En los otros estudios, no se analizó el riesgo ni la presencia de este síndrome como complicación.

Los resultados también indicaron que la hiperleucocitosis brinda hasta 13 veces más riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral durante la fase de inducción, en comparación con los pacientes que se presentan sin hiperleucocitosis (**IC 95%: 1.9 – 19; $P = 0.004$**). Los estudios previos no analizaron esta complicación ni su asociación con la hiperleucocitosis, sin embargo, individualizaron las alteraciones metabólicas que forman parte de este síndrome. Así tenemos que en el estudio de *Eguiguren JM et al*, la hiperfosfatemia fue el hallazgo metabólico más frecuente e importante (n=5) junto con la hiperuricemia (n=5), seguido de la hiperkalemia (n=4). No representó significancia estadística. En cambio, en el estudio de *Gim Kong et al* sí se presentó significancia estadística (**$P = 0.03$**) para hiperkalemia en pacientes con hiperleucocitosis. En el presente estudio, se evidencia significancia estadística con dicha complicación en pacientes con hiperleucocitosis, además de representar un factor de riesgo.

Otra complicación fuertemente asociada a hiperleucocitosis es la insuficiencia renal aguda, muy probablemente como complicación al síndrome de lisis tumoral. En la investigación de *Eguiguren JM et al*, con una cohorte de 64 pacientes, sólo 3

presentaron insuficiencia renal aguda al diagnóstico o durante la fase de inducción. No se estableció significancia estadística ni se obtuvo asociación con hiperleucocitosis. Por el contrario, en el estudio de *Gim Kong et al*, la insuficiencia renal aguda fue más frecuentemente encontrada en pacientes sin hiperleucocitosis. Por último, en la cohorte de *Lowe et al* con 178 sujetos, la disfunción renal se presentó en 9 de estos, sin describir asociación ni significancia estadística. En el presente estudio, la hiperleucocitosis predispone hasta 25 veces más riesgo de presentar disfunción renal aguda en comparación de los pacientes sin hiperleucocitosis (**IC 95%: 1.5 – 40; P = 0.002**).

También se encontró significancia estadística de la diferencia entre los pacientes con y sin hiperleucocitosis, para neumonía y sepsis (**P = 0.05 y 0.04**, respectivamente). Para la cohorte de *Lowe et al*, sólo 5 pacientes presentaron sepsis y no se indagó en neumonía. No se describe significancia estadística. Por otro lado, en el estudio de *Gim Kong et al* se encontraron más casos de neumonía en pacientes sin hiperleucocitosis (n=2), y no se describen casos de sepsis.

Mortalidad.

El análisis de mortalidad en el presente estudio se limita, ya que no hubo desenlace fatal en ningún paciente. Este hallazgo evidencia un progreso en la supervivencia de los pacientes, en contraste con lo encontrado en estudio de *Duran D* en el 2014, en el cual se aplicaba en protocolo para LLA AHOPCA 2008, en el cual sucedió una muerte en pacientes con hiperleucocitosis en los primeros 15 días de inducción, no se describe la causa. Además, ocurrieron 7 muertes en fases posteriores a la inducción en estos mismos pacientes. El presente estudio deja en evidencia que en la cohorte del presente no ocurrió alguna muerte en estos pacientes.

Remisión y estado actual.

En cuanto a morfología de la médula ósea, todos los pacientes con hiperleucocitosis, presentaron remisión (M1), sin embargo 3 de ellos no cumplían

las cuentas de neutrófilos y plaquetas para completar la definición de remisión. Esto hace una tasa de remisión del 78% para pacientes con hiperleucocitosis, en comparación con un 82% de pacientes sin hiperleucocitosis, sin significancia estadística (***P* = 0.38**). En el estudio de *Gim Kong et al*, 1 paciente con hiperleucocitosis no logró la remisión. Para la investigación de *Eguiguren JM et al*, el 94% de pacientes con hiperleucocitosis lograron la remisión, muy cercano al 96% de pacientes sin hiperleucocitosis de la misma cohorte (n=358). Hasta la fecha de recolección de datos, el 100% de pacientes se encontraron vivos y no se documentó recaídas.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de hiperleucocitosis en la cohorte del presente estudio es del 18.6%, lo que coincide en el rango de prevalencia descrito en la literatura internacional.
2. La distribución por género de los sujetos con y sin hiperleucocitosis en el presente estudio es del 50% para masculinos y femeninos, dicho hallazgo es variable en los diferentes grupos. También, el rango de edad con mayor frecuencia de hiperleucocitosis se encuentra en los escolares entre 5 a 10 años, coincidiendo con estudios de dos centros oncológicos pediátricos. Así, el rango de edad en pacientes sin hiperleucocitosis fue entre 1 a 4 años, asemejándose a lo descrito en el 2014 en una investigación del mismo centro del presente estudio.
3. La zona urbana de San Salvador es la localidad con mayor cantidad de pacientes con y sin hiperleucocitosis. Además, las áreas Metropolitana y Occidental del Ministerio de Salud son las regiones con mayor cantidad de pacientes en ambos grupos de estudio.
4. La fiebre fue el síntoma más frecuentemente acusado por los pacientes con y sin hiperleucocitosis antes del diagnóstico, sin embargo, es inespecífico y no tiene significancia estadística.
5. En cuanto a la esplenomegalia fue un hallazgo con frecuencia similar en ambos grupos de estudio, encontrándose más pacientes con tamaño menor a 5 cm en los sujetos sin hiperleucocitosis.
6. Las manifestaciones hemorrágicas en piel y mucosas tienen significancia estadística, con valores $P < 0.05$. Por lo que estos hallazgos se encuentran más en pacientes con hiperleucocitosis que en los pacientes sin hiperleucocitosis.

7. El conteo de plaquetas menor y la cuantificación de deshidrogenasa láctica mayor en pacientes con hiperleucocitosis tiene significancia estadística (**$P < 0.05$**). No hay diferencia estadística en el resto de los parámetros de laboratorio indagados.
8. Todos los pacientes con sospecha de leucemia aguda, con y sin hiperleucocitosis fueron tratados con líquidos endovenosos altos, alopurinol y bicarbonato de sodio endovenoso para la alcalinización de la orina. No hay diferencia estadística en las dosis empleadas. Alrededor de la tercera parte de pacientes con hiperleucocitosis fueron tratados con exanguinotransfusión.
9. A diferencia de los estudios de otros centros oncológicos donde el 100% de pacientes con hiperleucocitosis fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos, en el presente estudio, sólo el 28% de pacientes ingresaron a dicha unidad, y sólo 12% de pacientes sin hiperleucocitosis lo hicieron también, sin significancia estadística entre ambos grupos ($P = 0.08$).
10. Las convulsiones se presentan más frecuentemente en pacientes con hiperleucocitosis que los que no tienen hiperleucocitosis (**$P = 0.03$**).
11. Los pacientes con hiperleucocitosis presentan 6 a 7 veces más riesgo de presentar el síndrome de encefalopatía posterior reversible durante la fase de inducción, que aquellos sin hiperleucocitosis (**$P = 0.02$**).
12. El síndrome de lisis tumoral en pacientes con hiperleucocitosis se presenta hasta 13 veces con más riesgo que en pacientes sin el último padecimiento (**$P = 0.03$**).
13. La complicación a la que predispone más la hiperleucocitosis es la insuficiencia renal aguda, brindando 25 veces más riesgo en los pacientes que presentan hiperleucocitosis que lo que no la presentan (**$P = 0.02$**).
14. Otras entidades que no representan riesgo, pero con significancia estadística para ambos grupos fueron neumonía y sepsis, presentándose más frecuentemente en pacientes con hiperleucocitosis (**$P = 0.05$ y 0.04 , respectivamente**).

15. Con respecto a la mortalidad, no se puede analizar asociación, ya que no ocurrió ningún caso de muerte durante la fase de inducción en el presente estudio.
16. A pesar de la morfología de médula ósea en remisión al finalizar la inducción, las cuentas de neutrófilos y plaquetas hacen que la tasa de remisión para pacientes con hiperleucocitosis sea de 78%, y de pacientes sin hiperleucocitosis de 82%, sin significancia estadística.
17. La hiperleucocitosis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda representa un impacto en la morbilidad durante la fase de inducción, sin embargo, no en la mortalidad, ya que ningún paciente tuvo un desenlace mortal en el presente estudio.

RECOMENDACIONES.

1. Al servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.
 - a) Establecer un formulario de historia clínica, seguimiento y de documentación de complicaciones actualizada y digitalizada basada en los hallazgos del presente estudio, para realizar una investigación prospectiva y longitudinal, y así establecer las morbilidades en las diferentes fases de tratamiento y sobrevida de los pacientes con hiperleucocitosis que se tratan con el protocolo de AHOPCA 2015.
 - b) Realizar intervenciones o tamizajes oportunos para prevenir y detectar las complicaciones que se asociaron estadísticamente en el presente estudio, y así minimizar el impacto de la hiperleucocitosis en la morbilidad durante la fase de inducción.
 - c) Mejorar el llenado del formato actual del protocolo AHOPCA 2015, para contar con la información completa en los expedientes clínicos.
 - d) Estandarizar y socializar el manejo terapéutico de la hiperleucocitosis y elaborar un protocolo o guía de atención para los pediatras y médicos residentes en la Unidad de Emergencia y servicios de hospitalización.
2. A las autoridades del Ministerio de Salud.
 - a) Fortalecer el conocimiento de los médicos del segundo nivel de atención para la detección y manejo inicial de pacientes con leucemia aguda, y por consecuencia, hiperleucocitosis.
 - b) Contratar más médicos pediatras oncólogos para el fortalecimiento del programa actual, de esta forma, el tratamiento especializado del problema del presente estudio, ya que la mayoría de los pacientes con hiperleucocitosis no fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos.
3. A las próximas generaciones de médicos residentes de la especialidad de Medicina Pediátrica.
 - a) Utilizar de base la presente investigación para dar continuidad a la temática de hiperleucocitosis, y de esta forma contar con un estudio

longitudinal que nos permita conocer la situación de estos pacientes a largo plazo y ofrecer de esta forma un pronóstico claro a los padres de familia y pacientes.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Tubergen G., Bleyer A., Ritchey K., et al. "Leucemias"; páginas 2545 – 2550. Capítulo 495. Tratado de Pediatría, Nelson. Edición 20.
2. Lassaletta A. "Leucemias: Leucemia linfoblástica aguda"; *Pediatr Integral* 2012; XVI (6): 453-462.
3. Rizzardini C., Espinoza X.; "Urgencias oncológicas", *Rev. Ped. Elec. [en línea]* 2005, Vol 2, N° 2. ISSN 0718-0918.
4. Nadal J., Torrent M., "Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas: Urgencias Oncológicas", páginas 239-244, Capítulo 26.
5. The Global Initiative for Cancer Registry Development (GICR). World Cancer Report, France. <http://www.iarc.fr/en/publications/books/wcr/index.php>
6. Fundación Ayúdame a Vivir, Estadísticas. <http://www.ayudameavivir.com.sv/estadisticas-desde-1991-al-2014>
7. Durán D., "Mortalidad temprana en niños menores de 12 años con leucemia linfoblástica aguda con cuentas altas de glóbulos blancos, en el período comprendido de 2012 – 2013 en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom". Biblioteca de la Universidad de El Salvador.
8. Giom S., Ho J., et al; *Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation*. Blood Reseach, Vol 49, number 1, 2014.
9. Asociación de Hemato-Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA); "Protocolo centroamericano de leucemia linfoblástica aguda en niños recién diagnosticados" 2015.
10. Pui CH, Robison LL, Look AT. *Acute lymphoblastic leukaemia*. *Lancet* 2008;371:1030-43.
11. Koizumi S, Fujimoto T, Takeda T, et al. *Comparison of intermittent or continuous methotrexate plus 6-mercaptopurine in regimens for standard-risk acute lymphoblastic leukemia in childhood (JCCLSG-S811)*. The Japanese Children's Cancer and Leukemia Study Group. *Cancer* 1988;61:1292-300.

12. Meikle AW, Tyler FH. *Potency and duration of action of glucocorticoids. Effects of hydrocortisone, prednisone and dexamethasone on human pituitary-adrenal function.* Am J Med 1977;63:200-7.
13. Ortega JA, Nesbit ME, Jr., Donaldson MH, et al. *L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia.* Cancer Res 1977;37:535-40.
14. Gim S., Jung HS, So EJ, Byung KL, Young TL. *Childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis at presentation.* Blood Res 2014;49:29-35
15. Mehmet AO, Musa K, Turkan P, Yasemin AT, Mehmet K. *Management of Hyperleukocytosis and Prevention of Tumor Lysis Syndrome with Low-Dose Prednisone Continuous Infusion in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia.* Acta Haematol 2009; 121:56–62.
16. Nguyen R, Sima J, Yinmei Z, Xueyuan C, Cheng C, Deepa B, Patrick C, et al. *The Role of Leukapheresis in the Current Management of Hyperleukocytosis in Newly Diagnosed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia.* Pediatr Blood Cancer. 2016 September ; 63(9): 1546–1551. doi:10.1002/pbc.26056.
17. Porcu P, Farag S, Marcucci G, Cataland SR, Kennedy MS, Bissell M: *Leukocytoreduction for acute leukemia.* Ther Apher 2002; 6: 15–23.
18. Wald et al. *Frequency of early death in children with acute leukemia presenting with hyperleukocytosis.* Cancer 50: 150-153, 1982.
19. Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM, Kundel K, Rivera GK. *Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis.* Blood 1992; 79: 871-5.
20. Tasmeen R., Islam A., Alam ST. *Tumor Lysis Syndrome and Hyperleukocytosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Tertiary Care Hospital.* Mymensingh Med J. 2017 Oct;26(4):906-912.
21. Sandhya M, Purohit S, et al. *Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric acute leukemia: case series and literatura review.* Indian J Med Paediatr Oncol. 2014 Jan-Mar; 35(1): 79–82.

22. Koenig M, Sitton C, Wang M, et al. *Central Nervous System Complications of Blastic Hyperleukocytosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: diagnostic and prognostic implications*. J Child Neurol. 2008. November; 23 (11): 1347-1352.
23. Chen KH, Liu HS, Liang DC, et al. *Minimally early morbidity in children with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis treated with prompt chemotherapy without leukapheresis*. Journal of the Formosan Medical Association (2014) 113, 833-838.
24. Inaba H, Fan Y, Pounds S, Geiger T, et al. *Clinical and Biologic Features and Treatment Outcome of Children With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia and Hyperleukocytosis*. DOI 10.1002/cncr.23581.
25. Kacar D, Yarali N, Candir M, et al. *Pulmonary Leukostasis: Treatment When Cyto-reduction Does Not Suffice*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 39(2):156–158, MAR 2017
26. Moreno L, Londoño D, et al. *Hiperleucocitosis asociada a Leucostasis pulmonar y cerebral en leucemia mieloide aguda*. Acta Médica Colombiana Vol. 36 N° 2 ~ Abril-Junio ~ 2011.
27. Majhail NS, Lichtin AE. *Acute leukemia with a very high leukocyte count: confronting a medical emergency*. Cleve Clin J Med. 2004; 71: 633-637.
28. Abla O, Hitzler J, Geary D. *Clinical Practice Guideline: Management of children with acute leukemia and an elevated white blood cell count at diagnosis hyperleukocytosis*. The Hospital for Sick Children. 2012.
29. Lowe E, Pui CH, Hancock M, et al. *Early Complications in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Presenting With Hyperleukocytosis*. Pediatr Blood Cancer 2005;45:10–15.



ANEXOS.

ANEXO 1. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Título de la investigación: Impacto de hiperleucocitosis en la morbimortalidad de pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, del servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, enero, 2017 – marzo, 2018.

Objetivo general: Determinar el impacto de hiperleucocitosis en la morbimortalidad de pacientes en fase de inducción con el protocolo centroamericano para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda 2015, del servicio de Oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, enero, 2017 – marzo, 2018.

Investigador: Josué Wilfredo Peña Martínez.

Cargo del investigador: médico residente de la especialidad de Medicina Pediátrica.

Indicación general:

1. El siguiente formulario será llenado por el investigador con datos del expediente clínico, de forma veraz.
2. Se proveerá un código a cada paciente con correlativo, resguardando la identidad, en base a la presencia o no de hiperleucocitosis.

Hiperleucocitosis: cuenta de glóbulos blancos mayores de 100,000 por mm³.

0	Glóbulos blancos.	
1	Código de formulario.	

I. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

2	Género.	masculino	femenino
3	Edad (años).		
4	Procedencia.	urbano	rural
5	Departamento.		
6	Municipio.		
7	Área del Ministerio de Salud.		

II. DATOS CLÍNICOS.

8	Fiebre.	SI/NO	Temperatura (°C):
9	Esplenomegalia.	SI/NO	(cm)
10	Púrpura.	SI/NO	Localización:
11	Hemorragia.	SI/NO	Localización.
12	Estado de conciencia.	SI/NO	Escala de coma de Glasgow/ADVI.

III. DATOS DE LABORATORIO.

13	Hemoglobina (g/dl).	
14	Hematocrito (%).	
15	Plaquetas (/mm ³).	
16	Blastos (/mm ³).	
17	Ácido úrico (mg/dl).	
18	Potasio (mEq/l).	
19	Fósforo (mg/dl).	
20	Calcio (mg/dl).	
21	Deshidrogenasa láctica.	
22	Creatinina (mg/dl).	
23	Nitrógeno uréico (mg/dl).	
24	Inmunofenotipo.	

IV. MEDIDAS TERAPÉUTICAS.

25	Hidratación endovenosa.	(ml/m ²)	
26	Bicarbonato de sodio.	(mEq/kg)	
27	Alopurinol.	(mg/m ²)	
28	Quimioterapia	(mg/kg) o (mg/m ²)	
29	Exangüíneo transfusión.	SI/NO	Número de veces.
30	Leucoaféresis.	SI/NO	Número de veces.
31	Ventilación mecánica.	SI/NO	(horas/días)
32	Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.	SI/NO	(horas/días)

V. MORBIMORTALIDAD.

34	Convulsiones.	SI/NO	
35	Hemorragia intracraneana.	SI/NO	Localización
36	Síndrome de encefalopatía posterior reversible.	SI/NO	
37	Síndrome de lisis tumoral.	SI/NO	
38	Insuficiencia renal aguda.	SI/NO	
39	Sepsis o choque séptico.	SI/NO	
40	Neumonía.	SI/NO	
41	Leucostasis pulmonar.	SI/NO	

42	Cloroma cerebral.	SI/NO
43	Mortalidad.	SI/NO
44	Causa de mortalidad.	

VI. EVOLUCIÓN.

45	Remisión al finalizar inducción.	SI/NO
46	Neutrófilos (mm ³) al finalizar la inducción.	
47	Plaquetas (mm ³) al finalizar la inducción.	
48	Aspirado de Médula ósea al finalizar la inducción.	
49	Estado actual del paciente.	

Anexo 2. Cronograma de actividades.

ACTIVIDADES	2017												2018						2019							
	F e b	M a r	A b r	M a y	J u n	J u l	A g o	S e p	O c t	N o v	D i c	F e b	M a r	A b r	M a y	J u n	J u l	A g o	S e p	O c t	1ER TRI MES TRE	2DO TRI MES TRE	3ER TRI MES TRE	N o v		
1	Asesoría para la elaboración del protocolo de investigación.																									
2	Recopilación bibliográfica y planteamiento del problema: primer avance del protocolo de investigación al asesor.																									
3	Definición de la estrategia metodológica para el abordaje de la investigación: diseño metodológico.																									
4	Entrega del borrador del protocolo de investigación al asesor.																									
5	Elaboración del protocolo de investigación definitivo.																									
6	Entrega a la Coordinación de la Especialidad de Medicina Pediátrica de la Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador.																									
7	Revisión por el comité de ética del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom del protocolo de investigación.																									
8	Aprobación por el comité de ética del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom del protocolo de investigación.																									
9	Recolección y llenado del formulario de datos de la investigación.																									
10	Procesamiento de los datos: primer avance del informe final.																									
11	Análisis y presentación de los datos: elaboración del informe final.																									
12	Entrega a la Coordinación de la Especialidad de Medicina Pediátrica de la Facultad de Medicina, Universidad de El Salvador.																									
13	Presentación y defensa pública oral del informa final en la Universidad de El Salvador.																									