

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACION DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DEBUTANTES CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA E HIPERLEUCOCITOSIS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PARA EL
NIÑO DEL IMIEM, DE ENERO DEL 2013 A DICIEMBRE DE 2018”**

**INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL PARA EL NIÑO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

M.C. SANDRA ANGEL PAREDES SEGURA

DIRECTORA:

E. EN PED MERLE DENISSE LAFFONT ORTIZ

REVISORES:

E. EN PED. MARCO ANTONIO ACOSTA TOVAR

E. EN PED. MARÍA JOSEFINA ONOFRE DÍAZ

E. EN PED. MISAEL PEREZ MELGOZA

E. EN PED. FRANCISCO JAVIER DIAZ CONTRERAS

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO; 2021

TÍTULO:

“EVOLUCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DEBUTANTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA E HIPERLEUCOCITOSIS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO DEL IMIEM, DE ENERO DEL 2013 A DICIEMBRE DE 2018”

RESUMEN

Introducción: La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la etapa infantil, que al debutar con Hiperleucocitosis (HL) se convierte en una real emergencia oncológica por su alta mortalidad.

Objetivo: Analizar la evolución clínica de los pacientes pediátricos debutantes con LLA e HL.

Material y método: Estudio retrospectivo que analizó expedientes de pacientes menores de 18 años diagnosticados con LLA seleccionando a aquellos que debutaron con HL atendidos en el Hospital Para El Niño del IMIEM de enero 2013 a diciembre 2018.

Resultados: Se identificaron 268 pacientes debutantes con LLA, 16.4% con HL. Los hombres fueron 2.5 más veces que las mujeres. La principal edad de presentación entre los menores de 5 años y mayores de 10 años. Más del 50% de la población tuvo carga leucocitaria menor a 200mil. El 73% estirpe B. La traslocación más frecuente fue t (1:19), otros reportes por biología molecular fueron t (4:11), t (9:22) y la Del TAL1. La citorreducción se dio en todos los pacientes a base de Hiperhidratación, 15 pacientes fueron sometidos a Exanguíneo Transfusión Manual y 1 paciente a Leucoaféresis. La ventana esteroidea se aplicó en los primeros 5 días del ingreso hospitalario con una moda de 2 días. 59% de los pacientes presentaron complicaciones relacionadas a HL, siendo la principal el Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). 50% de la población a quien se dio seguimiento a más de 1 mes del diagnóstico falleció, el 23% se clasificó como Muerte Temprana, definida como aquella presentada en el 1er mes del diagnóstico. Solo el 43% de la población sobrevivió.

Conclusiones: La HL en LLA es una condición clínica con alta mortalidad por lo que la terapia deberá incluir medidas para prevenir la presencia de complicaciones asociadas a HL (SLT, CID, Leucostasis), por lo cual es necesario continuar con estudios, incluso prospectivos, que nos ayuden a identificar factores de riesgo para Muerte Temprana con el fin de estandarizar protocolos terapéuticos.

ABSTRACT

Introduction: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most frequent neoplastic disease in childhood when it starts with Hyperleukocytosis (HL) becomes a real oncologic emergency due to his high mortality.

Objective: To evaluate the characteristics and outcomes of childhood with ALL and HL.

Methods: A retrospective study that analyzed records of patients under 15 years of age diagnosed with ALL, selecting those who debuted with HL treated at the Hospital Para El Niño IMIEM from January 2013 to December 2018.

Results: 268 patients were identified with ALL, 16.4% with HL. Male children were 2.5 higher than female. The age of presentation was those younger than 5 years old and older than 10 years of age. More than 50% of the population had a leukocyte load of less than 200 thousand. 73% lineage was B. The most frequent translocation was t(1:19), other reports by molecular biology reports were t(4:11), t(9:22) and Del TAL1. Cytoreduction occurred in all patients with Hyperhydration, 15 patients were treated with Exchange Transfusion and 1 patient with Leukapheresis. The steroid window started in the first 5 days of hospital admission with a mode of 2 days. 59% of the patients presented complications related to HL; the main one, being the Tumor Lysis Syndrome (TLS). 50% of the patients who were able to be followed up after the month of presentation died; 23% were classified as Early Death, defined as that presented in the 1st month of diagnosis. Only 43% of the population survived.

Conclusions: LH in ALL is a clinical condition with high mortality, so therapy should include measures to prevent the presence of complications associated with LH (TLS, DIC, Leucostasis), for which it is necessary to continue with studies, even prospective, which can help us to identify risk factors for Early Death in order to standardize therapeutic protocols.

ÍNDICE

1. Antecedentes	07
2. Planteamiento del problema	13
3. Justificación	14
4. Objetivos	15
5. Material y Métodos	16
6. Análisis estadístico	18
7. Organización	19
8. Resultados	20
9. Discusión	27
10. Conclusiones	28
11. Recomendaciones	29
12. Bibliografía	30
13. Anexos	34

ANTECEDENTES

El cáncer infantil es un problema de salud pública que se ha reportado creciente en el venir de los años. En 2018 Globocan reporta aproximadamente 18 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo de los cuales, más de 200,000 ocurren en niños y adolescentes, siendo la Leucemia Aguda la enfermedad neoplásica de mayor frecuencia en niños entre los 0 y 14 años a nivel mundial con más de 65 000 casos.¹

En México, de acuerdo con los datos del Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes se reporta una incidencia de 89.6 casos nuevos por millón, con una sobrevivida del 57%, en comparación con la de países desarrollados donde la sobrevivida es hasta del 90%.² Al ser la leucemia linfoblástica aguda (LLA) caracterizada por la expansión clonal de linfoblastos con infiltración maligna a médula ósea, se manifestará con diferentes grados de citopenias, lo que se traduce en mayor riesgo de sangrado e infección, siendo estas las principales causas de muerte temprana.³

Por la naturaleza proliferativa de la enfermedad, también existe una mayor probabilidad de patología relacionada con leucocitos: la Hiperleucocitosis (HL), definida como una cuenta leucocitaria $>100 \times 10^9$ células/L, con una incidencia reportada por estudios multicéntricos entre un 10 y 30%, donde se han identificado factores de riesgo como la edad en menores de 1 año o mayores de 10 años, aquellas con linaje T y traslocaciones como t (4;11) y t (9;22). La HL es una condición clínica que se manifiesta frecuentemente por tres complicaciones: El síndrome de lisis tumoral (SLT), la Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y la Leucostasis, lo que explica su de alta morbimortalidad.⁴⁻⁶

El SLT es la complicación más común en el estado de HL como resultado del hipermetabolismo de la célula tumoral que libera masivamente el contenido intracelular (ácidos nucleicos, proteínas y electrolitos) al torrente sanguíneo pudiendo desencadenar el desarrollo de hiperuricemia, hiperkalemia e hiperfosfatemia con su consecuente hipocalcemia. El diagnóstico es establecido por los criterios de Cairo y Bishop: SLT de laboratorio (SLTL) definido como la presencia de dos más de las alteraciones desde los 3 días previos hasta los 7 días posteriores al inicio de la quimioterapia. SLT clínico (SLTC) requiere la presencia de SLTL y una o más de las

alteraciones clínicas descritas asociadas con SLT: insuficiencia renal, arritmias cardíacas, muerte súbita y convulsiones. Estas manifestaciones clínicas que representan los desequilibrios electrolíticos, así como el alto riesgo de nefropatía obstructiva ocasionado por el acumulo de cristales de urato en los túbulos renales, la convierten en la principal complicación a prevenir de la HL, por lo que el manejo de la HL deberá iniciarse con hiperhidratación para mejorar la perfusión renal, la filtración glomerular, minimizar la acidosis, evitar la oliguria, favorecer la eliminación del ácido úrico, potasio y fósforo. Se recomiendan dosis de 2500 a 3000 ml/m²/día con una uresis objetivo de $\geq 2 \text{ ml/kg/h}$ o $\geq 100 \text{ ml/m}^2 \text{ h}$. El uso de diuréticos rutinarios no es recomendado, sin embargo, en caso de presentar disminución de la diuresis, a pesar de un estado óptimo de hidratación, se recomienda el uso de diuréticos de asa para lograr el objetivo propuesto. Si bien alcalinización de la orina aumenta la solubilidad del ácido úrico permitiendo su excreción, también disminuye la solubilidad del fosfato de calcio, siendo más difícil el tratamiento de la hiperfosfatemia comparado con el de la hiperuricemia, por lo que no es recomendado el uso de bicarbonato de sodio. El alopurinol es un inhibidor competitivo de la enzima xantina oxidasa que impide el metabolismo de la xantina e hipoxantina a ácido úrico, por lo cual ayuda a prevenir la hiperuricemia pero no tiene efecto sobre el ácido úrico ya formado, como en el caso de la rasburicasa, que cataliza la conversión de ácido úrico en alantoína y se excreta a nivel renal, sin embargo no se ha demostrado a la fecha que reduzca la incidencia de SLT clínico, injuria renal o mortalidad, por lo que debido a su elevado costo y su falta de disponibilidad en nuestro país no forma parte del tratamiento de base en pacientes con hiperuricemia. Si a pesar de la hiperhidratación no hay resultados efectivos deberá implementarse una terapia de sustitución renal que permita disminuir los niveles de ácido úrico, fósforo y potasio, corregir la acidosis metabólica, la hipocalcemia y proveer el tratamiento adecuado de la injuria renal aguda. Se prefiere el uso de terapias continuas como la hemodiálisis debido al potencial de las células neoplásicas de liberar continuamente estas sustancias al lisar. La diálisis peritoneal no es recomendada para el tratamiento del SLT debido a que no permite una adecuada aclaración del ácido úrico.⁷

La CID se ha reportado con una incidencia entre el 15 y 20% en pacientes con leucemia, donde se ha demostrado que los blastos están implicados en la liberación de vesículas extracelulares que contienen en su interior factor tisular, molécula desencadenante más potente de la coagulación generando una respuesta patológica simultánea a la activación de fibrinólisis, por lo que es considerada una enfermedad trombo hemorrágica. Las proteínas que controlan la cascada de coagulación, como la proteína C, proteína S y la antitrombina se agotarán, por lo que todos estos fenómenos sumados dan lugar a la formación de micro trombos capaces de obstruir los vasos sanguíneos de pequeño calibre, además, puede haber hemorragia secundaria a la trombocitopenia generada por la interacción de las plaquetas con la fibrina y la trombina. La presentación clínica puede ser asintomática, hemorrágica (frecuentemente observada por la aparición de petequias o púrpura cutánea) o finalmente una presentación con insuficiencia orgánica secundaria a la existencia de depósitos de fibrina en la microcirculación que conlleva a la disminución del flujo sanguíneo hasta la isquemia evolucionando a falla orgánica múltiple e incluso muerte, de ahí la importancia diagnóstica oportuna. Se han establecido criterios diagnósticos basados en una escala de puntaje según las pruebas de coagulación, tiempo de trombina, cuantificación de productos de degradación de la fibrina y recuento plaquetario, siendo el principal referente los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). La base del manejo de CID será tratar la causa condicionante, el uso oportuno de hemoderivados será reservado a aquellos pacientes con sangrado activo o alto riesgo de presentarlo (plaquetas <20mil Hb <7 Fibrinógeno <150); en aquellos pacientes que presentan principalmente actividad trombótica, sin sangrado activo, se podrá considerar el manejo con heparina no fraccionada en infusión continua ya que su vida media corta y su facilidad de reversibilidad con sulfato de protamina hacen de esta una buena opción en la población pediátrica.⁸

La Leucostasis, también conocida como la Hiperleucocitosis sintomática, es una urgencia oncológica a consecuencia de la hipoxia tisular generada por el aumento dramático de blastos y su poca deformabilidad, lo que incrementa la viscosidad sanguínea y disminuye la microcirculación. La HL a su vez favorecerá un estado proinflamatorio por la activación endotelial en respuesta a la carga leucocitaria,

generando elevación de citoquinas, factor de necrosis tumoral y el complejo de ataque a la membrana lo que generará adhesión de células tumorales al endotelio disminuyendo la luz intravascular y perpetuando un estado de respuesta inflamatoria. Un tercer mecanismo implicado en la fisiopatogenia de la Leucostasis es la hipoxia endotelial inducida por la alta demanda metabólica del rápido crecimiento de blastos. Cualquier sistema de órganos puede verse afectado, aunque las manifestaciones a nivel cardiopulmonar (taquipnea, disnea e hipoxemia), Sistema Nervioso Central (tinnitus, cefalea, mareos, hemorragia intracraneal, hasta el estado de coma) y renal (azoemia, oliguria y trombosis de la vena renal) serán las de mayor manifestación. Otros signos y síntomas frecuentes son los infartos miocárdicos e intestinales, priapismo, acrocianosis. Al ser síntomas inespecíficos se deberá tener un alto índice de sospecha clínica ante un paciente con HL ya que no se cuenta con criterios diagnósticos establecidos y, aunque algunos estudios de imagen podrían apoyar el diagnóstico, los hallazgos son inespecíficos.⁹⁻¹¹

La perspectiva de administrar una terapia definitiva y relativamente rápida para ofrecer una terapia intensiva de forma segura a menudo está limitada por factores específicos del paciente y complicaciones agudas relacionadas con la enfermedad, por lo que el manejo de la HL sigue siendo controversial.¹²⁻¹⁴ Todas estas complicaciones aumentan la morbimortalidad por lo que pacientes con HL requieren un manejo agresivo, particularmente en aquellos con compromiso neurológico, respiratorio y renal.¹⁵ Como se mencionó, se deberá iniciar tratamiento basado en la hiperhidratación, como medida de prevención del SLT, corrección de anormalidades metabólicas y manejo de la CID. En pacientes con sangrado activo o trombocitopenia <20mil se deberá transfundir aféresis plaquetaria ya que no incrementan la viscosidad sanguínea, sin embargo, la transfusión de concentrado eritrocitario deberá reservarse para aquellos pacientes con Hb <7 e inestabilidad hemodinámica.¹⁶⁻¹⁷ La estrategia para la citorreducción deberá ser individualizada procurando iniciar lo más pronto posible con quimioterapia de inducción en cuanto las condiciones clínicas del paciente lo permitan.¹⁸

En caso de Leucostasis, la leucoaféresis y la Exanguíneo Transfusión Manual (ETM) se han propuesto como métodos de citorreducción rápida, con un 25 a 50% de

disminución en la carga leucocitaria incluso en una sola sesión, al mismo tiempo que permite corregir desequilibrios electrolíticos con la facilidad para la transfusión de hemoderivados al disminuir la viscosidad sanguínea.¹⁹ Han sido métodos utilizados por más de 30 años en pacientes pediátricos,²⁰ sin embargo, al ser métodos invasivos representan un riesgo para complicaciones y eventos adversos, además, por el carácter urgente en el manejo de la HL y su gravedad, se crece de estudios prospectivos que evalúen su eficacia y establezcan indicaciones precisas para el uso de estos métodos. Tampoco se cuenta con estudios comparativos entre la eficacia y la seguridad de ambos métodos, se estima que ambos métodos son equivalentemente efectivos en la reducción de la carga leucocitaria por lo que la decisión de su utilización dependerá de los recursos con los que cuente la unidad de atención, así como la experiencia en el uso de cada método por el médico tratante.²¹

La leucoaféresis es una estrategia de eliminación mecánica definitiva y rápida de la carga leucocitaria a través de un flujo y separadores celulares automatizados mediante un equipo de aféresis específico, por lo que solo está disponible en centros selectos. Puede ser un método beneficioso de leucoreducción en pacientes pequeños con un peso incluso menor de 20 kg.²² Se ha reportado un decremento del 71% y 66% de la carga leucocitaria en pacientes con leucemia linfoblástica y mieloblástica respectivamente previo al inicio de la quimioterapia ante el uso de leucoaféresis,²³ sin embargo, no tiene ningún efecto sobre la incidencia de SLT, DIC, hemorragia intracraneal y la supervivencia global, la cual se ha demostrado constantemente no verse afectada por el uso de leucoaféresis en esencialmente todos los estudios hasta la fecha²⁴⁻³⁸. A partir de las directrices de consenso más recientes (2019) de la Sociedad Americana para la Aféresis (ASFA), la leucoaféresis se considera una Categoría II (aceptada como terapia de segunda línea), recomendación de Grado 2B (recomendación débil, evidencia de calidad moderada) para la Leucostasis, y Categoría III (función no establecida), recomendación de Grado 2C (recomendación débil, baja calidad o evidencia de muy baja calidad) para la HL profiláctica o asintomática. Dada la escasez de datos positivos inequívocos para sugerir su beneficio, el uso rutinario de leucoaféresis en este escenario clínico debe ser individualizado.³⁹

La ETM es un procedimiento realizado comúnmente en recién nacidos con hiperbilirrubinemia grave por enfermedad hemolítica, sin embargo, en el caso de pacientes con HL e indicación de leucoaféresis en centros donde no se cuenta con este método se ha utilizado ETM con efectos similares a la leucoaféresis.⁴⁰ Si bien, tampoco se ha demostrado impacto en la sobrevida a largo plazo con el uso de la ETM,⁴¹ Runco et al, en el 2018 publicaron una serie de casos de pacientes pediátricos oncológicos recomendando el uso de ETM para lactantes menores de 10 kg con LA e HL sintomática, mostrando una disminución de la carga leucocitaria hasta en un 85%.⁴² Debido a que la ETM reemplaza el volumen sanguíneo, el paciente permanece euvolémico, la anemia no se exagera y las anomalías metabólicas pueden ser corregidas debido a la sustitución del volumen plasmático del paciente, por lo que la ETM es a menudo una opción práctica cuando la HL se presenta con anemia grave ayudando a corregir ambas situaciones sin el riesgo de sobrecarga hídrica o hiperviscosidad, las cuales son complicaciones propias de la hiperhidratación y transfusión sanguínea respectivamente.⁴³

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Para el Niño del IMIEM, donde se han atendido pacientes con Leucemia Aguda desde la década de los 90's, es una de las 64 Unidades Médicas Acreditadas para la Atención Médica en nuestro país. Entre 2013 y 2018 se recibieron a más de 300 casos nuevos con leucemia aguda donde aproximadamente el 16% de los pacientes debutaron con Hiperleucocitosis, los cuales, basados en lo mencionado anteriormente y por la experiencia de nuestro Hospital, sabemos representan un reto para el médico tratante, por lo que conocer la evolución clínica nos permitirá realizar un reconocimiento temprano e iniciar un mejor abordaje en busca de un tratamiento oportuno que disminuya las complicaciones con la posibilidad de extender la sobrevivencia de nuestra población.

Pregunta De Investigación

¿Cuál es la evolución clínica de los pacientes pediátricos menores de 18 años debutantes con Leucemia Linfoblástica Aguda e Hiperleucocitosis atendidos en el Hospital Para El Niño del IMIEM durante el período de enero 2013 a diciembre del 2018?

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda es una de las principales enfermedades que demandan atención en la consulta pediátrica en nuestra institución, siendo los pacientes debutantes con HL un reto médico por su alta morbimortalidad, de los cuales no se cuenta con estudios en nuestro país sobre su evolución clínica e incluso carecemos de guías de práctica clínica nacionales para el manejo de la citorreducción.

Consideramos que la importancia de este estudio estriba en permitirnos identificar factores influyentes en la evolución clínica, con lo que a futuro se podrán proponer la realización de estudios prospectivos que evalúen estrategias terapéuticas con el fin de valorar la elaboración de guías de práctica clínica internas en el manejo de nuestros pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer la evolución clínica de los pacientes pediátricos debutantes con Leucemia Linfoblástica Aguda e Hiperleucocitosis que fueron atendidos durante el período de enero del 2013 a diciembre del 2018 en el Hospital para el Niño, IMIEM.

Objetivos específicos:

- Analizar la evolución clínica de los pacientes obteniendo la frecuencia de HL en LLA e índice de mortalidad durante el 1er mes de establecido el diagnóstico, con la identificación las principales causas de muerte temprana en nuestra población de estudio.
- Evaluar factores asociados a la evolución clínica en el 1er mes de diagnóstico como son las complicaciones inherentes a la HL, tratamientos establecidos, carga leucocitaria inicial, inmunofenotipo y las características demográficas (edad, sexo, cariotipo).
- Conocer la sobrevida a dos años de seguimiento en la población en estudio identificando su evolución clínica.
- Reportar la mortalidad tardía en el seguimiento a dos años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio observacional retrospectivo

Operacionalización de variables:

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de variable / Nivel de medición	Indicador
Edad	Tiempo de vida que ha transcurrido desde su nacimiento.	Edad cumplida al momento del diagnóstico	Cuantitativa Discreta / Razón	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue entre masculino y femenino.	Según sexo biológico perteneciente	Cualitativa dicotómica / Nominal	Masculino Femenino
Hiperleucocitosis	Cuenta leucocitaria $\geq 100\ 000$ / mm ³ medida en el análisis de sangre	Leucocitos $\geq 100\ 000$ / mm ³	Cuantitativa discreta / Razón	Leucocitos / mm ³
Diagnóstico de LLA por inmunofenotipo	Proliferaciones clonales malignas de células hematopoyéticas inmaduras identificadas por inmunofenotipificación	Clasificación diagnóstica de LL por inmunofenotipo	Cualitativa dicotómica / Nominal	LLA- B Anti-CD19(PanB) Anti-CD20(PanB) Anti-CD21 Anti-CD24 LLA-T Anti-CD1 Anti-CD2(PanT) Anti-CD3(PanT) Anti-CD4 Anti-CD5(PanT) Anti-CD7(PanT) Anti-CD8 Anti-CDw29
Translocaciones	Desplazamiento de un segmento de un cromosoma a un nuevo lugar en el genoma	Reporte de translocaciones al diagnóstico de LLA	Cualitativa Politémicas / Nominal	t (1:19) t (9:22) t (4:11) t (12:21)
Terapéutica empleada para citorreducción	Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona.	Tipo de tratamiento empleado en nuestra población de estudio dirigido para disminuir la carga leucocitaria	Cualitativa Politémicas / Nominal	Hiperhidratación Hiperhidratación + Leucoaféresis Hiperhidratación + Exanguíneo-transfusión
Complicaciones inherentes a HL	Problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento	Desarrollo de complicaciones inherentes a HL	Cualitativa Politémicas / Nominal	SLT CID Leucostasis
Evolución clínica	Fases por las que pasa una enfermedad, desde la gestación hasta su desenlace.	Desarrollo de la HL hacia la supervivencia o muerte durante el 1er mes del diagnóstico	Cualitativa dicotómicas / Nominal	Supervivencia Muerte

Universo de trabajo

Pacientes pediátricos comprendidos entre los 0 y los 18 años que fueron atendidos en el Hospital Para el Niño del IMIEM entre enero del 2013 y diciembre del 2018 por el diagnóstico oncológico de Leucemia Linfoblástica Aguda debutando con Hiperleucocitosis

Criterios de inclusión

Población pediátrica (0 y 18 años)

Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda

Debutantes con Hiperleucocitosis

Atendidos en el Hospital para el Niño entre enero del 2013 y diciembre del 2018

Criterios de exclusión

Aquellos que presenten otras causas de Hiperleucocitosis u otros tipos leucemias agudas.

Criterios de eliminación

Pacientes con expedientes incompletos o que presenten alta voluntaria y/o traslado a otra institución durante el 1er mes de su diagnóstico.

Instrumento de investigación

Hoja de recolección de datos obtenidos del expediente electrónico que incluyan las características clínicas y paraclínicas de la población en estudio. (Ver anexos)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una búsqueda en la base de datos del servicio de Hematooncología en la cohorte histórica entre enero 2013 y diciembre 2018. Se identificó por medio del expediente electrónico a aquellos pacientes con debut de Leucemia Linfoblástica Aguda e Hiperleucocitosis. Se revisaron los expedientes seleccionados llenando la hoja de recolección de datos. Los datos recolectados para el análisis fueron la edad; género; diagnóstico oncológico por inmunofenotipo; la presencia de translocaciones; complicaciones reportadas por HL (CID, SLT o Leucostasis); tratamiento para citorreducción (Hiperhidratación, leucoaféresis o exanguíneo transfusión manual); días transcurridos para el inicio de la ventana esteroidea, así como la identificación de los pacientes con muerte temprana definida como aquella presentada en el primer mes desde el diagnóstico oncológico y el estado de sobrevida a dos años.

Diseño de análisis

Una vez recolectados los datos, se procesó la información para su análisis estadístico por medio del programa SPSS 25 y Excel, se realizó la clasificación y tabulación de datos obtenidos, el cálculo de estadísticas descriptiva de tendencia central y dispersión, así como la elaboración de gráficas de resultados.

ORGANIZACIÓN

Límite de tiempo y espacio

Hospital para el Niño IMIEM de enero 2013 a diciembre 2018

Implicaciones Éticas

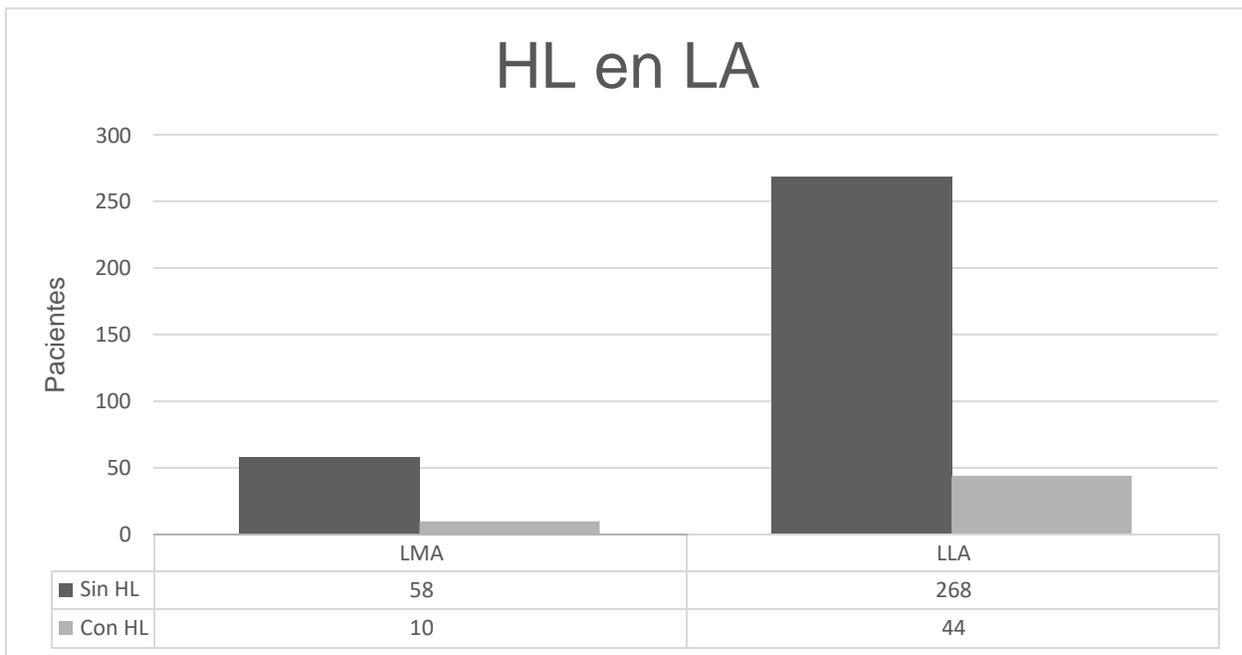
El estudio se realizó bajo confidencialidad al no manejar nombres, solo números de expedientes, con fin estadístico y de investigación. Por las características del estudio, no se repercute en el estado de salud de los pacientes. Se contó previa autorización por el subcomité de enseñanza e investigación del hospital para el niño del IMIEM.

RESULTADOS

Fueron analizados 326 expedientes de pacientes debutantes con Leucemia Aguda en el periodo 2012-2018, 56 pacientes se diagnosticaron con Leucemia Mieloide Aguda y 2 pacientes con doble linaje de leucemia por lo que nuestra población con Leucemia Linfoblástica Aguda fue de 268 de los cuales 44 (16.4%) pacientes debutaron con Hiperleucocitosis (Gráfico 1). **Género:** Se documentó una razón hombre : mujer de 1:0.6. **Edad:** Se contó con pacientes comprendidos entre los 0 a los 15 años con un promedio de 7.8 años, una media de 9.5 años y una moda de 12.5 años (Gráfico 2). **Carga leucocitaria:** Se agruparon los casos según la carga leucocitaria para el grupo A con 100 a 200mil Leucocitos, grupo B 201 a 300mil Leucocitos y un tercer grupo C para aquellos con más de 300mil Leucocitos siendo el grupo A el más representativo con una frecuencia del 59% (Gráfico 3). **Inmunofenotipo:** Nuestro principal diagnóstico por inmunofenotipo de los pacientes con HL fue la LLA estirpe B con un 73% frente a un 27% para la LLA estirpe T (Gráfico 4). **Biología Molecular:** No todos los pacientes contaron con diagnóstico de biología molecular (30%). Del total de la población con HL, un 43% obtuvieron un reporte normal. La translocación más frecuente fue la t (1:19) con un 18%, sólo un paciente se reportó con t (9:22) y otro con t (4:11); contrario a lo descrito en la literatura, en nuestra población no hubo reporte de la t (12:21) sin embargo, se reportaron dos pacientes con delección del gen TAL1, ambos portadores de LLA-T (Gráfico 5). **Citorreducción:** Todos los pacientes recibieron manejo con Hiperhidratación, se adicionó citorreducción con Exanguíneo Transfusión Manual en 15 pacientes (34%), la mayoría sólo ameritaron una sesión, sin embargo, hubo casos con hasta 4 sesiones de exanguíneo. La leucoaféresis se aplicó sólo en un paciente en el cual se realizaron 3 sesiones de esta (Gráfico 6). **Ventana Esteroidea:** Dos pacientes de la población estudiada no recibieron ventana esteroidea ya que el estado de salud era muy grave presentando defunción en las primeras 24h de su estancia hospitalaria. El resto de la población recibió ventana esteroidea con Dexametasona entre el día 0 al 5 de su ingreso al hospital con una moda de 2 días (Gráfico 7). **Complicaciones:** El 41% de los pacientes con HL no presentaron complicaciones. La principal complicación fue Síndrome de Lisis Tumoral, el cual se reportó con una frecuencia de 25% seguido

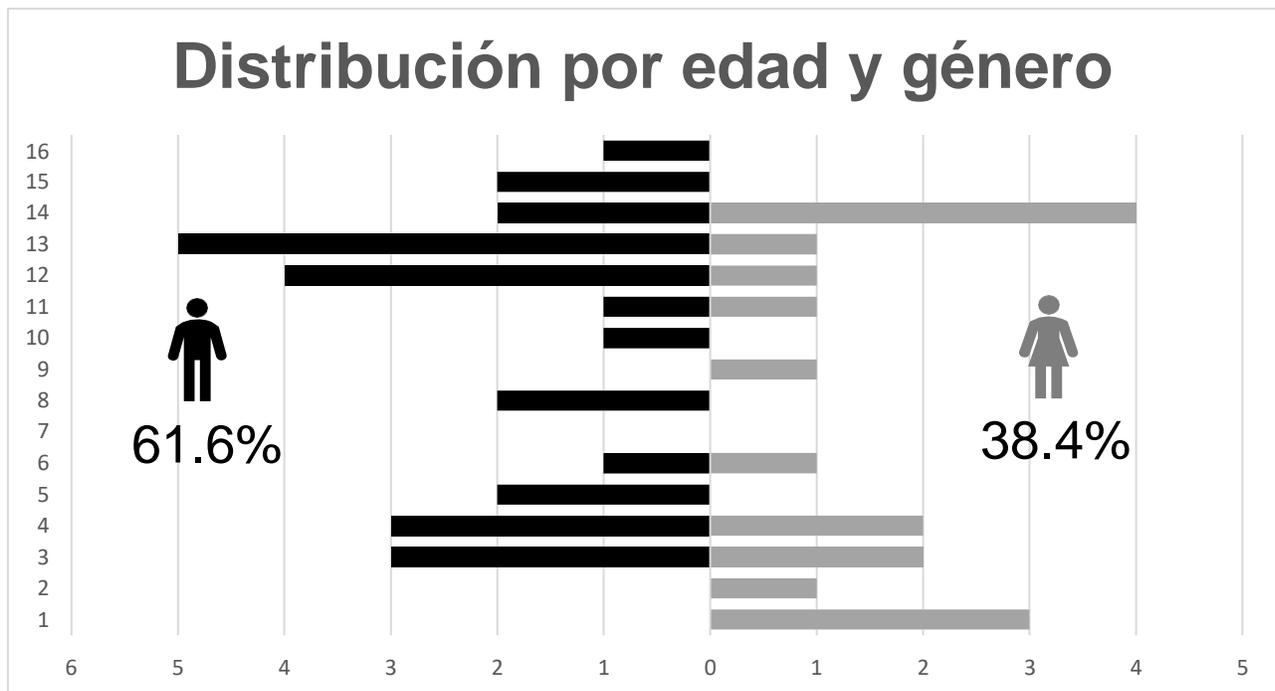
de la Leucostasis con un 14%, si bien, ningún paciente se reportó con CID de manera aislada, todos los que cursaron con CID cursaron a su vez con SLT y Leucostasis con un 20% (Gráfico 8). **Evolución clínica:** En el seguimiento a 2 años la mitad de la población se documentó con el diagnóstico de defunción, de los cuales el 23% se clasificaron como Muerte Temprana, definida como aquella presentada en el 1er mes del diagnóstico, si bien el 70% de la población sobrevivió al primer mes, sólo en el 43% de la población se pudo documentar sobrevida a 2 años. Un 7% de la población estudiada contó con expedientes incompletos por traslado a otra institución o abandono de tratamiento, todos posterior al mes de diagnóstico por lo que no se pudo dar seguimiento para valorar sobrevida o muerte tardía. El 27% de la población restante fueron reportadas con defunción tardía por recaída y/o fiebre y neutropenia (Gráfico 9).

Gráfico 1: Distribución de la Hiperleucocitosis en Leucemia Aguda



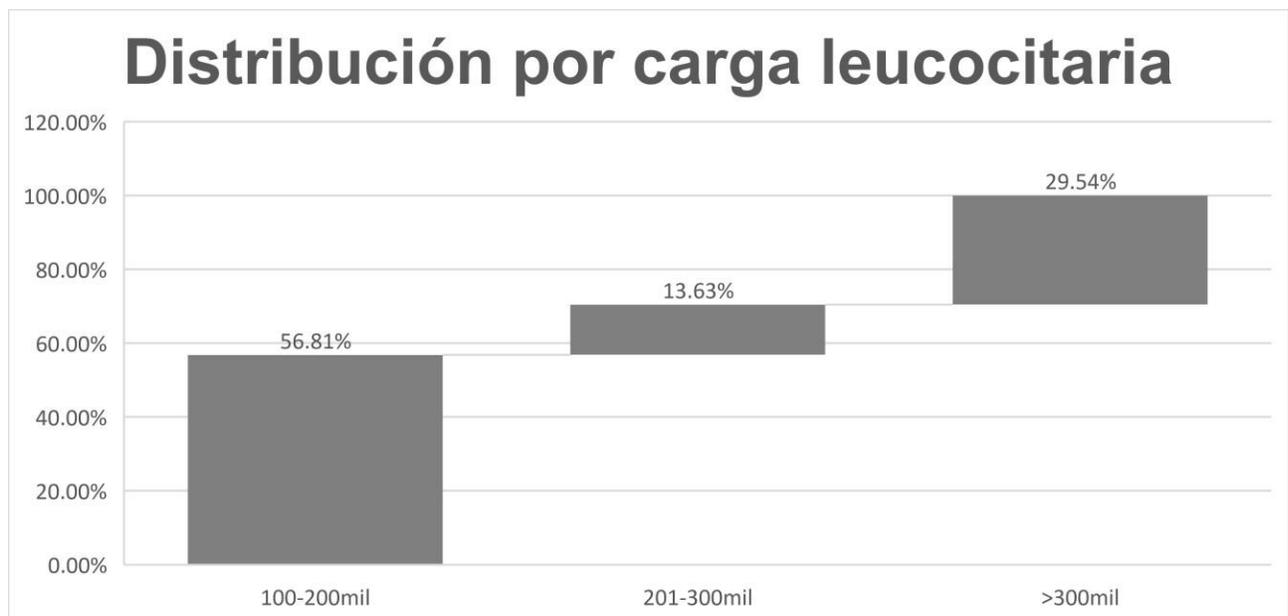
Se revisaron 326 expedientes de recién diagnóstico de Leucemia Aguda, 58 con LMA (2 de ellos con LMA y LLA) y 268 con LLA, ambos grupos con una proporción similar del debut con HL, 17.2% en LMA y 16.4% en LLA.

Gráfico 2: Distribución de la población por edad y género



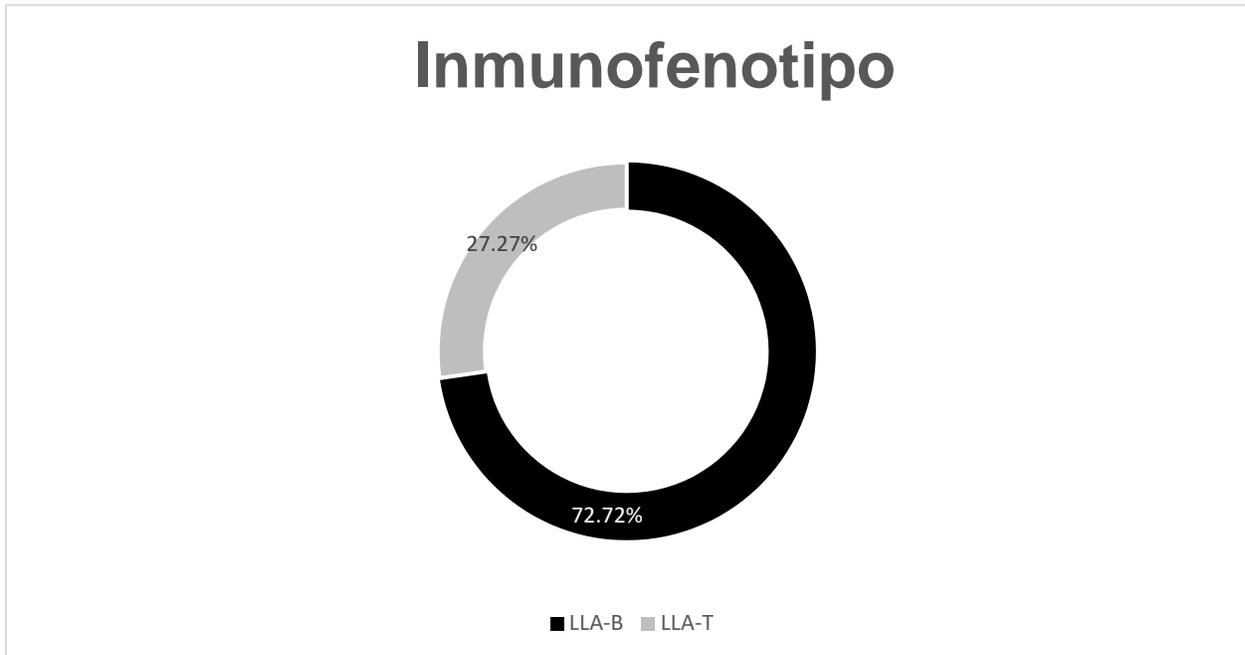
Se encontró una relación de 10 hombres por cada 6 mujeres con LLA e HL, con dos picos de presentación por grupo etario entre los menores de 5 y los mayores de 10 años.

Gráfico 3: Frecuencias según agrupación por carga leucocitaria.



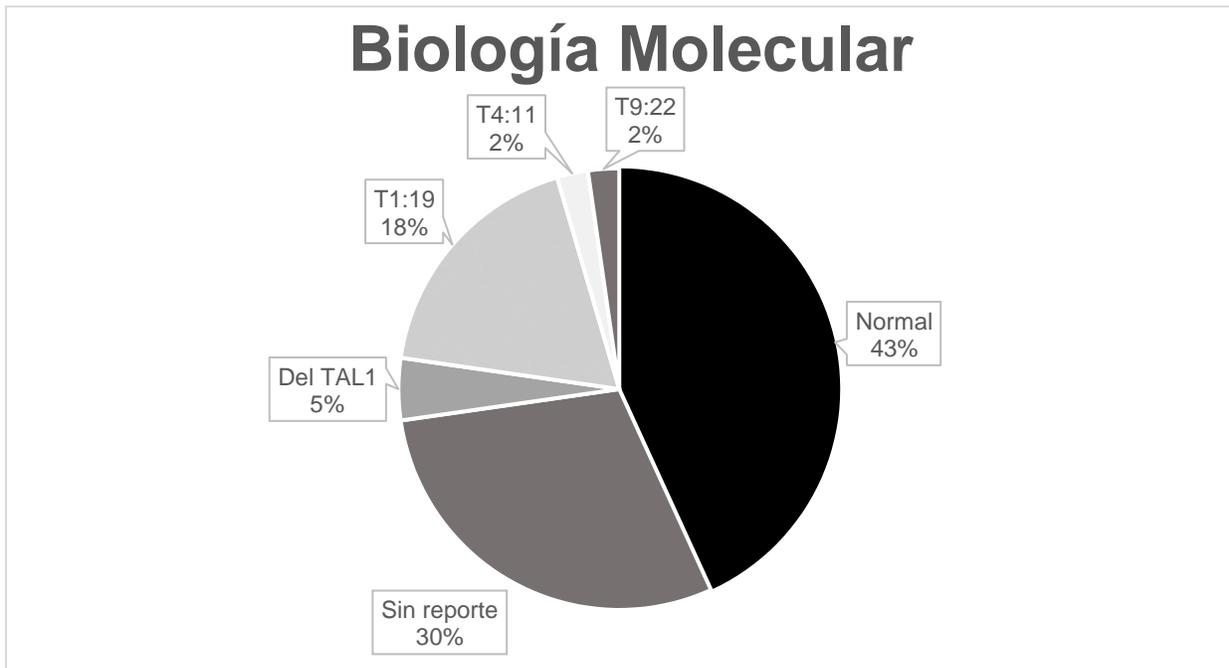
Se agruparon a los pacientes según la carga leucocitaria identificada en su biometría de ingreso: Grupo A <200mil; Grupo B: 200-300mil y Grupo C > 300mil.

Gráfico 4: Diagnóstico por Inmunofenotipo



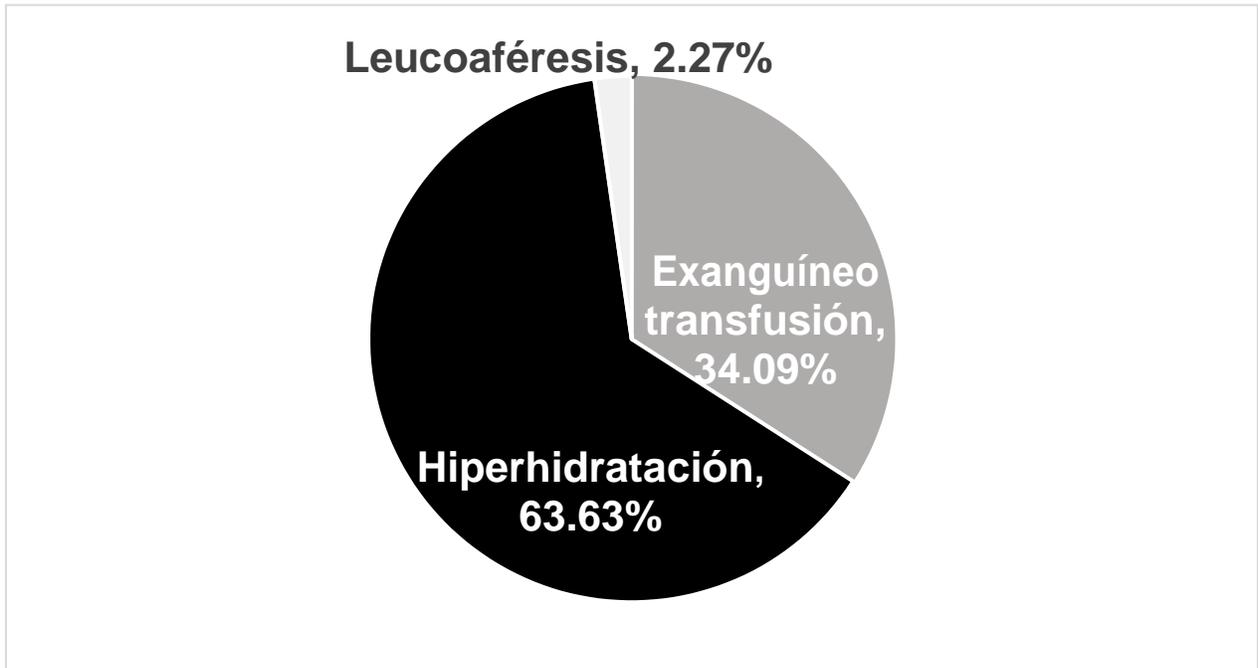
Se identificó con el diagnóstico de LLA-B aquellos con marcadores positivos para Anti-CD19; Anti-CD20; Anti-CD21; Anti-CD24 y diagnóstico de LLA-T con Anti-CD1; Anti-CD2; Anti-CD3; Anti-CD4; Anti-CD5; Anti-CD7; Anti-CD8; Anti-CDw29

Gráfico 5: Reporte de Biología Molecular



Translocaciones y deleciones identificadas por Biología Molecular. 30% no contaron con reporte.

Gráfico 6: Terapia de citorreducción



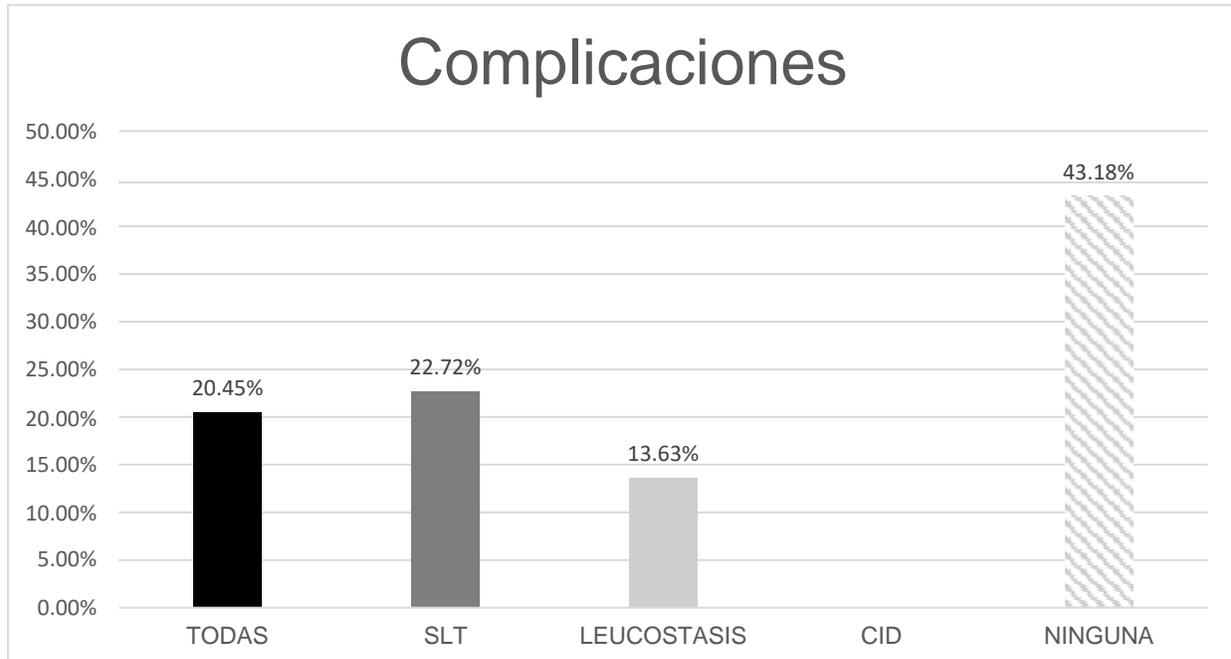
Todos los pacientes fueron hiperhidratados, 15 fueron tratados con Hiperhidratación y Exanguíneo transfusión y sólo un paciente recibió Leucoaféresis e Hiperhidratación.

Gráfico 7: Inicio de Ventana Esteroidea.



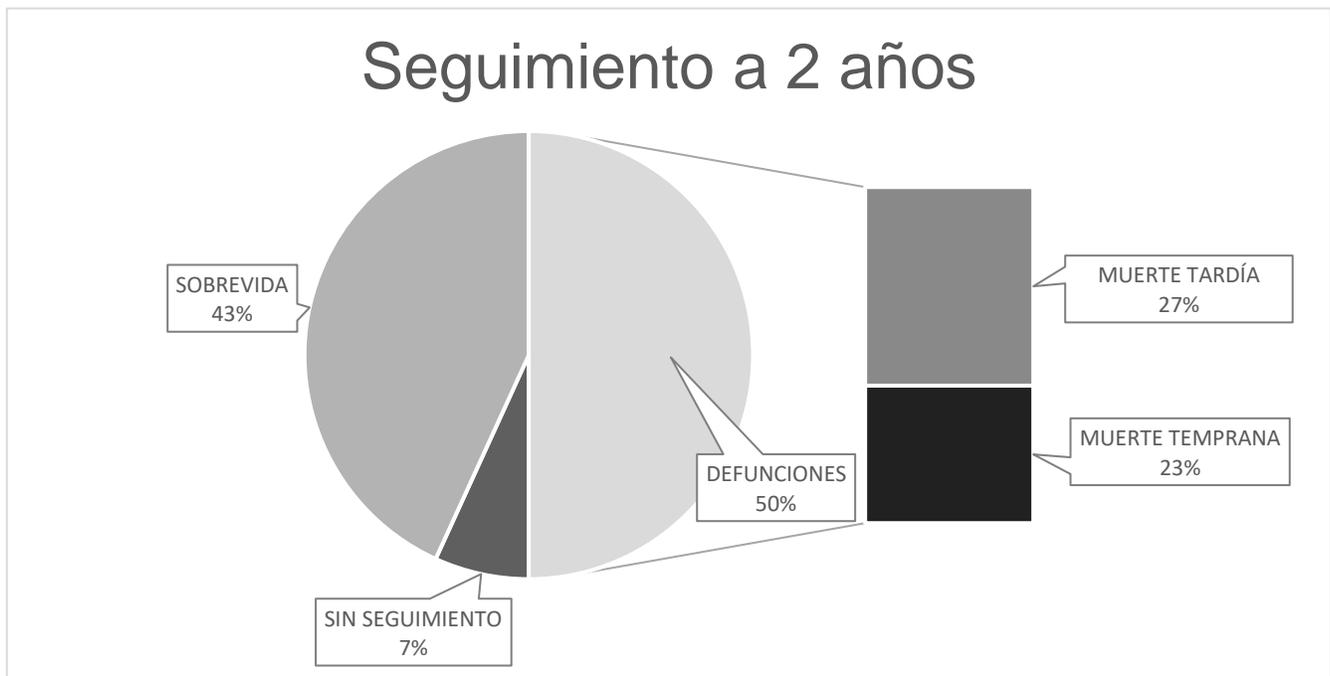
Día de inicio de Ventana Esteroidea desde su ingreso Hospitalario. Sólo dos pacientes no recibieron.

Gráfico 8: Reporte de complicaciones asociadas a Hiperleucocitosis.



Frecuencias de las complicaciones reportadas asociadas a HL. Ningún paciente presentó CID de manera aislada, todos los que cursaron con CID también cursaron con SLT y Leucostasis.

Gráfico 9: Evolución clínica de pacientes debutantes con HL y LLA



22 pacientes cuentan con diagnóstico de Defunción a los 2 años de seguimiento, de ellos, 10 fallecieron en el 1er mes de su diagnóstico. Los 12 restantes fallecieron en el transcurso de los 2 años por Fiebre y Neutropenia y/o recaída. Sólo de 19 pacientes se tiene conocimiento de contar con sobrevivida a 2 años ya que a 3 expedientes no se pudo dar seguimiento por contar con abandono, traslado o expediente incompleto posterior al mes de su diagnóstico.

Tabla 1: Frecuencias de las características clínicas y laboratoriales de pacientes con LLA e HL clasificados por carga leucocitaria. (N=44)

Variable	Grupo A <200mil		Grupo B 200-300mil		Grupo C >300mil		Total	
	26	(59)	6	(14)	12	(27)	44	(100)
Edad, n (%)								
<5 años	10	(23)	3	(7)	3	(7)	16	(36)
5-10 años	4	(9)	0	(0)	2	(4)	6	(14)
>10 años	12	(27)	3	(7)	7	(16)	22	(50)
Género, n (%)								
Femenino	10	(23)	3	(7)	4	(9)	17	(39)
Masculino	16	(36)	3	(7)	8	(18)	27	(61)
Inmunofenotipo, n (%)								
LLA-B	21	(48)	4	(9)	7	(16)	32	(73)
LLA-T	5	(11)	2	(4)	5	(11)	12	(27)
Biología Molecular, n (%)								
Normal	14	(32)	2	(4)	3	(7)	19	(43)
t(1:19)	6	(14)	2	(4)	0	(0)	8	(18)
t(9:22)	1	(2)	0	(0)	0	(0)	1	(2)
t(4:11)	0	(0)	0	(0)	1	(2)	1	(2)
DelTAL1	0	(0)	0	(0)	2	(4)	2	(4)
Sin reporte	5	(11)	2	(4)	6	(14)	13	(30)
Citorreducción, n (%)								
Hiperhidratación	22	(50)	3	(7)	3	(7)	28	(64)
Leucoaféresis	0	(0)	0	(0)	1	(2)	1	(2)
Exanguíneo transfusión	4	(9)	3	(7)	8	(18)	15	(34)
Ventana esteroidea, n (%)								
Día 0	2	(4)	0	(0)	1	(2)	3	(7)
Día 1	7	(16)	2	(4)	3	(7)	12	(27)
Día 2	4	(9)	1	(2)	6	(14)	11	(25)
Día 3	6	(14)	1	(2)	1	(2)	8	(18)
Día 4	6	(14)	1	(2)	0	(0)	7	(16)
Día 5	1	(2)	0	(0)	0	(0)	1	(2)
NA	0	(0)	1	(2)	1	(2)	2	(4)
Complicaciones, n (%)								
Ninguna	14	(32)	2	(4)	2	(4)	18	(41)
SLT	6	(14)	3	(7)	2	(4)	11	(25)
Leucostasis	3	(7)	0	(0)	3	(7)	6	(14)
CID	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Todas	3	(7)	1	(2)	5	(11)	9	(20)
Muerte Temprana, n (%)								
Sí	4	(9)	1	(2)	5	(9)	10	(23)
No	22	(50)	5	(11)	7	(18)	34	(77)
Muerte tardía, n (%)								
Sí	7	(16)	2	(4)	3	(7)	12	(27)
No	19	(43)	4	(9)	9	(20)	32	(73)
Sobrevivida a 2 años, n (%)								
Sí	12	(27)	3	(7)	4	(9)	19	(43)
No	14	(32)	3	(7)	8	(18)	25	(57)
Sin seguimiento, n (%)								
Sí	1	(2)	1	(2)	1	(2)	3	(7)
No	25	(57)	5	(11)	11	(25)	41	(93)

DISCUSIÓN

Si bien no contamos con registros de evolución clínica en población infantil debutante con HL y LLA a nivel nacional, existen estudios similares en nuestro país donde la mortalidad temprana durante la fase de inducción a la remisión en LLA es del 12%,⁴⁴ la mortalidad temprana en nuestra población de estudio fue más del doble a comparación de esta con una frecuencia del 23%. El género masculino fue el más frecuente. Como previamente se ha dado a conocer, la LLA puede afectar a todas las edades, teniendo un aumento en la presentación entre los menores de 5 años y los adolescentes como ocurrió en nuestra población estudio. Más del 50% de nuestros pacientes contaron con una carga Leucocitaria menor a 200mil leucocitos, sin embargo, hubo un caso con hasta 1,111mil leucocitos, cifra extraordinaria a comparación de la reportada en la literatura. Se diagnosticaron por inmunofenotipo 2.6 casos de LLA-B por cada caso de LLA-T. A diferencia de la literatura, en nuestra población no se contó con reporte de t(12:21) pero sí se contó t(1:19); t(9:22); t(4:11) e incluso casos de delTAL1. Se realizaron 23 sesiones de ETM en 15 pacientes y 3 de Leucoaféresis en un paciente. El 75% de los pacientes con carga leucocitaria >300mil fue sometido a terapia de citorreducción combinada, de los cuales sólo 1 paciente no se reportó con complicaciones asociadas a HL previo a la terapia combinada, por lo cual la indicación de terapia combinada no fue totalmente relacionada a la carga leucocitaria ni a la presentación clínica de complicaciones por HL. Si bien no se analizó la variable de peso, es importante destacar que las terapias de ETM incluyeron pacientes de hasta 77Kg, situación que no ha sido reportada en los estudios revisados con el uso de esta terapia.^{19,20,40} La ventana esteroidea fue realizada con dexametasona con un aumento en la frecuencia de inicio al 2do día del ingreso hospitalario. No contamos con estudios nacionales para hacer comparación de la frecuencia de presentación en las complicaciones asociadas a HL, sin embargo, llama la atención la falta de presentación de CID de manera aislada, reportada a nivel internacional con una incidencia entre el 15 y 20%,⁸ ya que todo paciente que cursó con CID también cursó con SLT y Leucostasis. La principal complicación fue el Síndrome de Lisis Tumoral en el 25% de los pacientes con HL.

CONCLUSIONES

La frecuencia encontrada de HL en pacientes con LLA fue del 16.4% siendo el sexo masculino el de mayor presentación con una relación de 10 hombres por cada 6 mujeres. El paciente de menor edad fue de 24 días, la población abarcó hasta los 15 años con aumento en la presentación en los menores de 5 y mayores de 10 años. La carga leucocitaria máxima reportada fue de 1,111,000 leucocitos, la mayoría de nuestros pacientes presentaron una carga leucocitaria <200mil. El principal diagnóstico por inmunofenotipo fue la Leucemia Linfoblástica Aguda estirpe B con un 72.7%. Si bien, el 30% de la población no contó con reporte de Biología Molecular y 43% no presentaron alteraciones en esta, se identificó a la T(1:19) como la más común con una frecuencia del 18%. Los 44 pacientes estudiados recibieron manejo con Hiperhidratación, en 15 de ellos se practicó Exanguíneo Transfusión Manual y en 1 paciente la leucoaféresis. Los pacientes más inestables con defunción registrada en las primeras 24 h de estancia hospitalaria no recibieron ventana esteroidea, en el resto se inició antes de los 5 días de su ingreso con una moda en el 2do día. El 56.8% presentaron complicaciones asociadas a HL, siendo el SLT la principal reportada en un 25%; Leucostasis en un 13.6%; CID no se reportó de forma aislada sin embargo 20.5% cursaron con CID, SLT y Leucostasis simultáneamente. Durante el primer mes del diagnóstico hubo 10 defunciones clasificadas como Muerte Temprana asociada a las complicaciones propias de HL, representando un 23% del total de la población. Extendiendo el seguimiento a dos años del diagnóstico en los expedientes se reportaron otras 12 defunciones, la mayoría asociados a recaídas y cuadros de fiebre y neutropenia; 3 pacientes no tuvieron seguimiento en nuestra unidad por situaciones de abandono, traslado hospitalario o contar con expediente incompleto; por lo que sólo se tiene conocimiento de 19 pacientes con sobrevida a 2 años, sin embargo, extendiendo el seguimiento hasta el punto de corte donde se recabaron los datos (2020) sólo 11 pacientes se mostraban con sobrevida: 7 en fase de mantenimiento, 3 en vigilancia y 1 en consolidación por presentar recaída lo que representa un 25% de la población total estudiada.

RECOMENDACIONES

Si bien la terapia de soporte vital siempre será la prioridad en los pacientes críticos y que el tratamiento deberá individualizarse de acuerdo al estado de cada paciente, es importante destacar que la prevención de complicaciones inherentes a la HL es de suma importancia por lo que el uso de hiperhidratación, alopurinol e incluso diurético para evitar SLT, la cual es la principal complicación en estos pacientes, deberá ser contemplado en todos los ingresos de LLA e HL. El uso de hemoderivados deberá ajustarse estrictamente a pacientes con sangrado activo o alto riesgo de presentarlo (plaquetas <20mil Hb <7 Fibrinógeno <150). La terapia de citorreducción sigue siendo controversial, por lo cual se sugiere continuar con el análisis de nuestros pacientes ya que con el ahora conocimiento sobre la evolución clínica y las características de nuestra población pediátrica debutante con HL y LLA es factible iniciar estudios multivariados para factores pronósticos de Sobrevida Global así como la asociación de variables que identifiquen factores de riesgo para Muerte Temprana con el fin de estandarizar acciones sobre el abordaje diagnóstico y tratamiento oportuno.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Global Cancer Observatory [Internet]. gco.iarc.fr. 2018 [citado 24 julio 2020].
Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
- 2 Gobierno de México [Internet]. www.gob.mx. 2019 [citado 24 julio 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Ccensia/articulos/cancer-infantil-en-mexico-130956>
Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia
- 3 Hafez et al. Early Deaths in Pediatric Acute Leukemia: A Major Challenge in Developing Countries. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(4):261-266.
- 4 Pieters et al. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2246-2256.
- 5 Biondi et al. Long-term follow up of pediatric Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia treated with the EsPhALL2004 study: high white blood cell count at diagnosis is the strongest prognostic factor. *Haematologica*. 2019;104(1):e13-e16.
- 6 Park et al. Treatment Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia With Hyperleukocytosis in the Yeungnam Region of Korea: A Multicenter Retrospective Study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2020;42(4):275-280.
- 7 Delgado et al. Síndrome de Lisis Tumoral: Revisión bibliográfica a 90 años de su descripción. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2018; 38 (2): 148-59
- 8 Levi. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Research* 2016;140 Suppl 1:S66-70.
- 9 Uz. A Medical Emergency: "Leukostasis" *G.J. Hematol. Blood Trans*, 2015;2, 25-32
25
- 10 Emerson et Kaide. Rapid Fire: Acute Blast Crisis: Hyperviscosity Syndrome. *Emerg. Med. Clin. N. Am.* 2018;36(3):603-608

- 11 Pryds K, Rasmussen LE, Andersen NH. Fatal right sided heart failure due to leukostasis in a patient with leukemic transformation of myelodysplastic syndrome. *Clin Case Rep.* 2018;7(1):115-119.
- 12 Rory et al. Leukocytapheresis for patients with acute myeloid leukemia presenting with hyperleukocytosis and leukostasis: a contemporary appraisal of outcomes and benefits. *Expert Rev. Hematol.* 2020;13(5):489-499.
- 13 Chen et al. Minimally early morbidity in children with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis treated with prompt chemotherapy without leukapheresis. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(11):833-8.
- 14 Seth et al. Profile and Outcome of Hyperleukocytosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience From a Tertiary Center in India. *Int. J. Hematol* 2015;1(3): 90-94
- 15 Abla et al. Early Complications of Hyperleukocytosis and Leukapheresis in Childhood Acute Leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38(2):111-7.
- 16 Ruggiero et al. Management of Hyperleukocytosis. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2016;17(2):7.
- 17 Giammarco et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol.* 2017;10(2):147-154.
- 18 Mamez et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(10):2281-8.
- 19 Haase et al. Leukapheresis and Exchange Transfusion in Children with Acute Leukemia and Hyperleukocytosis. A Single Center Experience. *Klin Padiatr* 2009;221(6):374-8
- 20 Giachino et al. Leukocytapheresis and Exchange Transfusion in the Emergency Treatment of Hyperleukocytic Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *Plasma Ther Tranqfus Technol* 1988; 9:365-368

- 21 Jain, Bansal et Marwaha. Hyperleukocytosis: Emergency Management. *Indian J Pediatr* 2013; 80(2):144–148
- 22 Zeng et al. Leukapheresis in 15 patients weighing 20 kg or less: A single centre experience. *Transfus Apher Sci* 2017;56(6):889-893
- 23 Nguyen et al. Pre-chemotherapy white blood cell depletion by therapeutic leukocytapheresis in leukemia patients: A single-institution experience. *J Clin Apher.* 2019;35(2):117-124.
- 24 Stahl, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multicenter, international study. *Leukemia* [Internet]. 2020 [citado 24 Jul 2020] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0783-3>
- 25 Korkmaz. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis? *Transfus Apheresis Sci.* 2018;57(1):4-7.
- 26 Malkan UY, Ozcebe Ol. Leukapheresis do not improve early death rates in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis. *Transfus Apheresis Sci.* 2017;56(6):880-882.
- 27 Stahl et al. Beliefs and practice patterns in hyperleukocytosis management in acute myeloid leukemia: a large U.S. web-based survey. *Leuk. Lymphoma.* 2018;59(11):2723-2726.
- 28 Röllig and Ehninger. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(21):3246-52.
- 29 Jin et al. A hospital based retrospective study of factors influencing therapeutic leukapheresis in patients presenting with hyperleukocytic leukaemia. *Sci Rep.* 2018;8(1):294.
- 30 Thapa et al. Therapeutic leukocytapheresis in infants and children with leukemia and hyperleukocytosis: A single institution experience. *J Clin Apher* 2018;33(3):316-323

- 31 Choi et al. The effect of therapeutic leukapheresis on early complications and outcomes in patients with acute leukemia and hyperleukocytosis: a propensity score-matched study. *Transfusion*. 2018;58(1):208-216
- 32 Nanet al. Leukapheresis reduces 4-week mortality in acute myeloid leukemia patients with hyperleukocytosis – a retrospective study from a tertiary center. *Leuk. Lymphoma*. 2017;58(9):1-11.
- 33 Nguyen et al. The Role of Leukapheresis in the Current Management of Hyperleukocytosis in Newly Diagnosed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(9):1546-51.
- 34 Wong. Hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia patients is associated with high 30-day mortality which is not improved with leukapheresis. *Ann Hematol* 2015;94(12):2067-8
- 35 Ganzel et al. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. *Blood Rev*. 2012;26(3):117-22.
- 36 Kuo et al. A retrospective observational study of leucoreductive strategies to manage patients with acute myeloid leukaemia presenting with hyperleucocytosis. *Br J Haematol*. 2015;168(3):384-94
- 37 Oberoi S, et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* 2014;38(4):460-8.
- 38 Aqui and O'Doherty. Leukocytapheresis for the treatment of hyperleukocytosis secondary to acute leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):457-60.
- 39 Padmanabhan et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019;34(3):171-354.

40 Barrett et al. Exchange transfusion as a life-saving intervention in three patients with different haematological malignancies with severe hyperleukocytosis where leukapheresis was not available. *Transfus Apher Sci.* 2013;49(3):397-402.

41 Zeller et al. Hyperleucocytosis in paediatric acute myeloid leukaemia – the challenge of white blood cell counts above 200 3 10⁹ /l. The NOPHO experience 1984–2014 *Br J Haematol* 2017;178(3):448-456.

42 Runco et al. Hyperleukocytosis in infant acute leukemia: a role for manual exchange transfusion for leukoreduction. *Transfusion.* 2018;58(5):1149-1156.

43 Creautzing et al. Exchange Transfusion and Leukapheresis in Pediatric LAM With High Risk of Early Death by Bleeding and Leukostasis. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(4):640-5.

44 Martín Trejo et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGICCL study. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(4):898-908.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos

IMI	Edad	Sexo	Inmuno	BM	Tratamiento	Ventana	Leucocitos	Complicaciones	Evolución

Edad: 0.0/12

Sexo: 1= Femenino; 2= Masculino

Inmunofenotipo: 1= Linfoide B; 2=Linfoide T

Biología Molecular: 0= Normal; 1= T (1:19); 2= T(9:22); 3= T(4:11); 4= Del TAL 1; 5 = Sin reporte

Tratamiento 1.- Hiperhidratación 2.- Hiperhidratación + Leucoaféresis 3.- Hiperhidratación + Exanguíneo-transfusión

Día de inicio Ventana Esteroidea: 0 = Día 0; 1 = Día 1; 2= Día 2; 3= Día 3; 4=Día 4; 5=Día 5; 6= NA

Cantidad de Leucocitos 100.000

Complicaciones: 0= Ninguna; 1= SLT; 2= Leucostasis; 3= CID; 4= Todas

Evolución a 2 años: 1= Muerte Temprana; 2= Sobrevida 3= Muerte tardía 4= Exp incompleto