

Juan Carlos Torres-García^{1a}, Carlos Paque-Bautista^{1b}, Alma Patricia González^{1c}, Octavio Martínez-Villegas^{2d}, Gloria Patricia Sosa-Bustamante^{1e}

Resumen

Introducción: los índices inflamatorios pueden reflejar la severidad de padecimientos graves como la leucemia aguda (LA), con lo que pueden predecir la mortalidad.

Objetivo: evaluar el valor pronóstico de mortalidad de los índices inflamatorios durante la etapa de inducción a la remisión en pacientes con LA pediátrica.

Material y métodos: estudio observacional, longitudinal, analítico y retrolectivo. Se incluyeron pacientes de 0 a 17 años, con diagnóstico reciente y confirmado de LA, que contaron con citometría hemática basal (al diagnóstico, antes del inicio de tratamiento) y final (al término de la inducción a la remisión o en los casos de defunción, en el periodo previo a este desenlace).

Resultados: incluimos 78 pacientes, 67 con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 11 con leucemia mieloblástica aguda (LMA), con 11 y 2 defunciones, respectivamente. En la LLA ningún índice mostró puntos de corte significativos para distinguir muertes. En la LMA, los índices cuyos puntos de corte distinguieron a los pacientes que fallecieron en la medición basal fueron el índice monocito linfocito (IML) ≥ 3.11 (sensibilidad [S] 100%, especificidad [E] 66.67%, AUC 0.8333, p 0.03) y en la medición final, el índice neutrófilo linfocito (INL) ≥ 1.30 y el IML ≥ 0.57 (ambos con S 100% y E 88.89%, AUC 1.0, $p < 0.00001$) y el índice inmunosistémico (IIS) ≥ 246612 (S 100%, E 88.89%, AUC 0.9444, $p < 0.0001$). Con análisis bivariado solo este último mostró incremento del riesgo de mortalidad ($p = 0.02$).

Conclusiones: el IML basal y el INL, IML e IIS finales son índices inflamatorios pronósticos de mortalidad en pacientes con LMA en inducción a la remisión.

Abstract

Background: Inflammatory indexes can reflect the severity of serious diseases such as acute leukemia (AL), which is why they can predict mortality.

Objective: To evaluate the prognostic value of mortality of inflammatory indexes during the remission induction stage in patients with pediatric AL.

Material and methods: Observational, longitudinal, analytical and retrospective study. Patients aged 0 to 17 years, with a recent and confirmed diagnosis of AL, who had basal (at diagnosis, before the start of treatment) and final (at the end of remission induction, or, in the cases of death, during the period prior to this outcome) complete blood count were included.

Results: We included 78 patients, 67 with acute lymphoblastic leukemia (ALL), and 11 with acute myeloblastic leukemia (AML), with 11 and 2 deaths, respectively. Regarding ALL, no index showed significant cut-off points to distinguish deaths. Concerning AML, the indices whose cut-off points distinguished the patients who died in the basal measurement, were the monocyte-lymphocyte ratio (MLR) ≥ 3.11 (sensitivity [Se] 100%, specificity [Sp] 66.67%, AUC 0.8333, p 0.03), and, at the final measurement, the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) ≥ 1.30 and MLR ≥ 0.57 (both with Se 100% and Sp 88.89%, AUC 1.0, $p < 0.00001$) and systemic immune index (SII) ≥ 246612 (Se 100%, Sp 88.89%, AUC 0.9444, $p < 0.0001$). With bivariate analysis, only the latter demonstrated an increase in the risk of mortality ($p = 0.02$).

Conclusions: The basal MLR and the final NLR, MLR and SII are prognostic inflammatory indices of mortality in patients with AML undergoing remission induction.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Gineco Pediatría No. 48, Dirección de Educación e Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Gineco Pediatría No. 48, Departamento de Hematología Pediátrica. León, Guanajuato, México

ORCID: 0000-0002-0177-6340^a, 0000-0002-2658-0491^b, 0000-0002-3401-7519^c, 0000-0001-8881-1104^d, 0000-0002-8460-4965^e

Palabras clave
Leucemia Linfoide
Inflamación
Pronóstico
Mortalidad
Pediatria

Keywords
Leukemia, Lymphoid
Inflammation
Prognosis
Mortality
Pediatrics

Fecha de recibido: 19/12/2022

Fecha de aceptado: 30/01/2023

Comunicación con:

Gloria Patricia Sosa Bustamante

✉ patriciasosab@hotmail.com, gloria.sosa@imss.gob.mx

☎ 477 717 4800, extensión 31804

Cómo citar este artículo: Torres-García JC, Paque-Bautista C, González AP, Martínez-Villegas O, Sosa-Bustamante GP. Índices inflamatorios durante la inducción a la remisión de leucemia aguda pediátrica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 2:S329-36.

Introducción

La leucemia comprende múltiples entidades con distintas constelaciones de alteraciones genéticas somáticas.¹ La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa la segunda causa de muerte en niños y adolescentes y el lugar 18 en pacientes en edad productiva.² La leucemia mielooblástica aguda (LMA) es un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas que surgen como resultado de la expansión clonal de precursores hematopoyéticos mieloides en la médula ósea.³ La tasa de supervivencia a 5 años para la LMA aumentó de menos del 20% al 68% en los niños menores de 15 años y del 20% al 57% en los adolescentes de 15 a 19 años.⁴

Los avances en el tratamiento de la LMA han dado lugar a una mejora importante en las tasas de remisión completa.⁵ González-Salas *et al.*, encontraron una diferencia significativa en los diferentes subtipos de leucemias debido a los avances en las nuevas herramientas diagnósticas, como la citometría de flujo y el análisis de marcadores moleculares.⁶ En nuestro país la mortalidad durante la inducción a la remisión es más elevada que en países desarrollados: 5.4% contra 1.1%, respectivamente.⁷

El Instituto Nacional de Salud (NIH por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos estableció la definición de *biomarcador* como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, entre otros, objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.⁸ Un estudio reciente indica que biomarcadores de índices inflamatorios, como la proporción de neutrófilos a linfocitos y la relación de plaquetas con linfocitos, son indicadores de inflamación e infección sistémicas.⁹ Algunos estudios han informado que puede ocurrir linfopenia extrema durante emergencias infecciosas, como el síndrome de choque tóxico.¹⁰ En el territorio vascular, los neutrófilos interactúan con el endotelio y liberan diversas proteínas de sus gránulos que generan instrucciones moleculares para reclutar y activar otras células inflamatorias.¹¹ En 2018, Karagoz *et al.* informaron de una correlación entre neutrofilia/linfocitopenia y la gravedad del curso clínico en pacientes de la unidad de cuidados intensivos.¹² La utilidad clínica de estos índices de pronóstico debe validarse en estudios pediátricos más amplios.¹³ También estudios basados en pacientes con presencia de cardiopatía han demostrado que el índice neutrófilo/linfocito (INL) está relacionado con la mortalidad.¹⁴

En 2019, Seng *et al.* comprobaron que en pacientes con cáncer de parótida con INL de 2.51, la tasa de supervivencia sin recaída a 10 años fue del 84%.¹⁵ Identificar pacientes con alto riesgo de mortalidad nos permite anticipar los

resultados.¹⁶ En 2020 se sugirió que el aumento del INL predice enfermedad grave por COVID-19, linfoma de células T periférico no especificado y linfoma difuso de células grandes B, con INL ≥ 3 , 4 y 3.5 respectivamente.^{17,18,19}

En los últimos 10 años, se han estudiado en varias investigaciones diferentes índices inflamatorios, además del INL, como, por ejemplo, el índice plaqueta/linfocito (IPL) y el índice monocito/linfocito (IML); en esos estudios ha predominado la población adulta, con resultados alentadores en cuanto a la predicción de gravedad y sobrevida o mortalidad. Debido a que existen pocos estudios sobre patologías hematológicas con estos índices en la población pediátrica, se ha planteado como objetivo del presente estudio evaluar el valor pronóstico de mortalidad de los índices inflamatorios durante la etapa de inducción a la remisión en pacientes con leucemia aguda pediátrica.

Material y métodos

Se hizo un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrolectivo, el cual se desarrolló en el Departamento de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital Gineco Pediatría No. 48 del Centro Médico Nacional del Bajío, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de mayo de 2020 a agosto de 2022. Se incluyeron pacientes pediátricos de 0 a 17 años de edad, con diagnóstico morfológico y por inmunofenotipo de leucemia aguda (mielooblástica o linfoblástica), sin tratamiento de quimioterapia previo al estudio y que contaran con citometría hemática completa realizada al momento del diagnóstico y previo al inicio del tratamiento (basal) y otra al término de la inducción a la remisión (final) —en los casos en los que se presentó defunción durante esta etapa de tratamiento y no se finalizó este, se registró la última citometría hemática completa con la que contara el paciente previo a este desenlace—. No incluimos pacientes con expediente clínico incompleto, síndrome mielodisplásico o anemia aplásica. Se consideró como criterio de eliminación a aquellos pacientes con abandono de tratamiento, cambio de institución, mayoría de edad durante la inducción a la remisión o cambio de tratamiento.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la Investigación en Salud y el Comité Local de Investigación en Salud con el número R-2022-1002-035, y se autorizó la carta de excepción de consentimiento informado. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se consideró un estudio sin riesgo.

Se llevó a cabo la revisión del expediente clínico, del cual se obtuvieron datos generales del paciente, edad,

género, escolaridad, peso, diagnóstico morfológico y por inmunofenotipo de LLA o LMA. Se hizo el seguimiento de todos los pacientes desde el momento del diagnóstico hasta el momento de la finalización de la etapa de tratamiento de inducción a la remisión. En los casos que fallecieron durante esta etapa, se dio el seguimiento hasta el momento de este desenlace; se registraron los resultados de las citometrías hemáticas completas del momento del diagnóstico o basal (es decir, previa al inicio de la inducción a la remisión) y las del momento del término de la etapa de tratamiento de inducción a la remisión, o en los casos de defunción, la última realizada antes de este desenlace. Se registraron las cifras absolutas de linfocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas para posteriormente hacer el cálculo de los índices inflamatorios. Este se hizo de la siguiente manera: el INL se obtuvo del cociente obtenido de dividir el recuento total de neutrófilos entre el recuento total de linfocitos; el IML del cociente obtenido de dividir el recuento total de monocitos entre el recuento total de linfocitos; el IPL del cociente obtenido de dividir el recuento total de plaquetas entre el recuento total de linfocitos; el índice inmunosistémico (IIS) se obtuvo al multiplicar el valor de neutrófilos por el valor de plaquetas y este se dividió entre el valor absoluto de linfocitos.

Se calculó el tamaño de muestra por poblaciones finitas considerando que en el transcurso de 2 años 3 meses se contaba con registro de 97 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en el Departamento de Hematología Pediátrica, por lo que con base en un nivel de confianza de 95% y un margen de error de 5%, obtuvimos el tamaño de muestra de 78 pacientes.

[Tamaño de muestra=]

$$\left[\frac{Z^2 X p (1-p)}{e} + \left(\frac{Z^2 X p (1-p)}{e^2 N} \right) \right]$$

Para el análisis estadístico de los datos, se reportó estadística descriptiva para las variables cuantitativas, así como frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas. Se utilizó la prueba *U* de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas, ya que no mostraron distribución normal; para establecer diferencias entre las variables nominales, se utilizó la prueba de chi cuadrada; se determinó el punto de corte con curva característica operativa del receptor (ROC, por sus siglas en inglés: *receiver operating characteristic*), además de reportarse la sensibilidad y la especificidad y el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés: *area under the curve*) de cada índice inflamatorio. La precisión de los índices inflamatorios se determinó con la mejor razón de verosimilitud (LR +, por sus siglas en inglés: *likelihood*

ratio). Además, se realizó análisis bivariado con riesgo relativo para evaluar el riesgo de mortalidad de acuerdo con los puntos de corte obtenidos de los índices inflamatorios; se consideró un nivel de significación estadística con un valor de $p < 0.05$. Se empleó el programa NCSS, versión 2022, *free trial* y Epidat 3.1.

Resultados

Se incluyeron 78 pacientes. La comparación de las características sociodemográficas y antropométricas entre los grupos con LLA y LMA se muestran en el cuadro I y la comparación de estas mismas características y de los índices inflamatorios entre el grupo de pacientes que sobrevivieron con los que fallecieron se muestra en el cuadro II.

Se hizo el cálculo de índices inflamatorios basales de acuerdo con los valores de la citometría hemática, y se observó que los índices INL, IML y el IIS estuvieron más elevados en LMA que en LLA de forma significativa; sin embargo, el IPL no mostró diferencia entre los grupos (cuadro III).

Se analizaron los puntos de corte de los índices inflamatorios, determinados en el momento basal, en los pacientes que fallecieron durante esta etapa de tratamiento; se observó que solo en el caso de la LMA, el IML mostró sensibilidad, especificidad y una AUC significativas (cuadro IV).

En los casos que fallecieron, al analizar los índices inflamatorios de la última citometría hemática previa a la defunción, durante esta etapa de tratamiento se observó que el INL, el IML y el IIS solo en la LMA mostraron sensibilidad, especificidad y AUC significativas (cuadro V).

Con respecto a los pacientes que fallecieron, se observó una mayor frecuencia de defunciones en los mayores de 10 años, tanto en LLA como en LMA, con predominio del género masculino en LLA y del femenino en LMA.

Se hizo un análisis bivariado con riesgo relativo (cuadro VI) y se observó que la elevación del IIS incrementa el riesgo de fallecer en pacientes con LMA durante la etapa de inducción a la remisión.

Se observó una sobrevida libre de enfermedad al término de la inducción a la remisión del 88.06% ($n = 59$) para LLA, con mortalidad del 11.94% ($n = 8$); en relación con la LMA, observamos una sobrevida de 81.82% (9) al final del periodo de inducción a la remisión, con mortalidad del 18.18% ($n = 2$).

Cuadro I Comparación de las características sociodemográficas y antropométricas basales de los pacientes con LLA y LMA

| Variables | Total n = 78 | LLA n = 67 | LMA n = 11 | p |
|------------------------------|-----------------|---------------|---------------|------|
| Edad en años (mediana, RIC)* | 8.52 (6-10) | 7.9 (6-10) | 12 (10-14) | 0.97 |
| Peso, kg (mediana, RIC)* | 29.7 (22-37) | 25 (20-35) | 45 (34.7-59) | 0.03 |
| Sexo, n (%)† | | | | 0.75 |
| Masculino | 45 (57.69) | 38 (56.72) | 7 (63.64) | |
| Femenino | 33 (42.31) | 29 (43.28) | 4 (36.36) | |
| Escolaridad, n (%)† | | | | 0.06 |
| Ninguna | 8 (10.26) | 8 (11.94) | 0 | |
| Preescolar | 16 (20.51) | 16 (23.88) | 0 | |
| Primaria | 36 (44.87) | 30 (44.78) | 5 (45.45) | |
| Secundaria | 13 (16.67) | 9 (13.43) | 4 (36.36) | |
| Preparatoria | 6 (7.69) | 4 (5.97) | 2 (18.18) | |

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda

*Se usó prueba U de Mann Whitney; †se empleó prueba chi cuadrada

Cuadro II Comparación de las características sociodemográficas, antropométricas e índices inflamatorios de los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron durante la fase de tratamiento de inducción a la remisión

| Variables | Pacientes que sobrevivieron n = 68 | Pacientes que fallecieron n = 10 | p |
|--|---------------------------------------|-------------------------------------|------|
| Características sociodemográficas y antropométricas | | | |
| Edad en años (mediana, RIC)* | 7.5 (4.25-12) | 10.5 (7-13.5) | 0.23 |
| Peso, kg (mediana, RIC)* | 27 (17.2-44) | 44.2 (24.2-58.1) | 0.06 |
| Sexo, n (%)† | | | 0.5 |
| Masculino | 38 (56) | 7 (70) | |
| Femenino | 30 (44) | 3 (30) | |
| Escolaridad, n (%)† | | | 0.25 |
| Ninguna | 7 (10) | 1 (10) | |
| Preescolar | 15 (22) | 1 (10) | |
| Primaria | 29 (43) | 6 (60) | |
| Secundaria | 13 (20) | 0 (0) | |
| Preparatoria | 4 (5) | 2 (20) | |
| Tipo de leucemia aguda (LLA/LMA) | 59 (86) / 9 (14) | 8 (80) / 2 (20) | 0.62 |
| Índices inflamatorios basales | | | |
| INL (puntaje) (mediana, RIC)* | 0.12 (0.04-0.35) | 0.14 (0.05-1.52) | 0.39 |
| IML (puntaje) (mediana, RIC)* | 0.24 (0.11-0.76) | 0.59 (0.10-1.86) | 0.27 |
| IPL (puntaje) (mediana, RIC)* | 7.92 (0.81-33.68) | 3.60 (0.43-275.22) | 0.88 |
| IIS (puntaje) (mediana, RIC)* | 4661.80 (863.41-17163.67) | 15726.45 (774.35-208448.7) | 0.24 |
| Índices inflamatorios finales | | | |
| INL (puntaje) (mediana, RIC)* | 0.83 (0.43-1.96) | 0.73 (0.03-4.26) | 0.83 |
| IML (puntaje) (mediana, RIC)* | 0.15 (0.07-0.32) | 0.13 (0-6.95) | 0.64 |
| IPL (puntaje) (mediana, RIC)* | 122.49 (48.97-213.35) | 52.25 (3.42-241.66) | 0.16 |
| IIS (puntaje) (mediana, RIC)* | 62338.84 (18222.51-206200.7) | 6809.52 (710.52-332011) | 0.20 |

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; INL: índice neutrófilo linfocito; IML: índice monocito linfocito;

IPL: índice plaqueta linfocito; IIS: índice inmunosistémico

*Se usó prueba U de Mann Whitney; †se empleó prueba de chi cuadrada.

Cuadro III Índices inflamatorios basales al momento del diagnóstico de la leucemia aguda previo al inicio de la etapa de tratamiento de inducción a la remisión

| Variables | Pacientes al inicio del estudio n = 78 | | p |
|--|---|-----------------------------|---------|
| | LLA n = 67 | LMA n = 11 | |
| INL (puntaje) | 0.07 (0.05-1.01) | 0.77 (0.20-1.34) | 0.0004 |
| IML (puntaje) | 0.21 (0.14-0.35) | 2.17 (0.54-4.35) | < 0.001 |
| IPL (puntaje) | 8.57 (3.12-15.53) | 6.77 (1.76-33.33) | 0.77 |
| IIS (puntaje) | 4334.86 (1372.16-6117.91) | 12428.57 (4820.40-25334.98) | 0.03 |
| Pacientes que al final del estudio sobrevivieron n = 68 | | | |
| Variables | LLA n = 59 | LMA n = 9 | p |
| INL (puntaje) | 0.07 (0.05-0.16) | 0.48 (0.24-1.19) | 0.0003 |
| IML (puntaje) | 0.21 (0.14-0.32) | 1.69 (0.54-4.35) | < 0.001 |
| IPL (puntaje) | 8.57 (2.98-15.53) | 7.27 (3.38-36.23) | 0.43 |
| IIS (puntaje) | 4300 (1335.09-6025.31) | 12428.57 (5072.46-29852.94) | 0.02 |
| Pacientes que fallecieron durante la inducción a la remisión n = 11 | | | |
| Variables | LLA n = 8 | LMA n = 2 | p |
| INL (puntaje) | 0.09 (0.002-1.76) | 0.59 | 0.60 |
| IML (puntaje) | 0.44 (0.03-0.70) | 11.77 | 0.03 |
| IPL (puntaje) | 56.11 (0.11-279.38) | 2.31 | 0.60 |
| IIS (puntaje) | 23596.75 (13.78-477742.3) | 15077.60 | 0.79 |

LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; INL: índice neutrófilo linfocito; IML: índice monocito linfocito; IPL: índice plaqueta linfocito; IIS: índice inmunosistémico

*Se usó prueba U de Mann Whitney; †se empleó prueba de chi cuadrada.

Cuadro IV Puntos de corte de los índices inflamatorios basales en pacientes con diagnóstico de LLA o LMA que fallecieron durante este periodo de tratamiento para distinguirlos de los que sobrevivieron

| Variables | Punto de corte | Sens. | Espec. | LR+ | AUC (IC 95%) | p |
|-----------|----------------|--------|--------|------|-------------------------|------|
| LLA | | | | | | |
| INL | ≥ 1.45 | 37.50% | 94.92% | 7.37 | 0.5752 (0.2564-0.7811) | 0.25 |
| IML | ≥ 1.45 | 12.50% | 96.61% | 3.68 | 0.5752 (0.2800-0.7710) | 0.27 |
| IPL | ≥ 107.89 | 50.00% | 94.92% | 9.83 | 0.5710 (0.1984-0.79949) | 0.32 |
| IIS | ≥ 118684 | 37.50% | 94.92% | 7.37 | 0.6165 (0.2699-0.8217) | 0.20 |
| LMA | | | | | | |
| INL | ≥ 1.01 | 50.00% | 77.78% | 2.25 | 0.3889 (-0.4648-0.8679) | 0.61 |
| IML | ≥ 3.11 | 100% | 66.67% | 3 | 0.8333 (0.0037-0.9835) | 0.03 |
| IPL | ≥ 1.76 | 100% | 11.11% | 1.12 | 0.1111 (-0.1085-0.3204) | 0.99 |
| IIS | ≥ 25334 | 50% | 77.78% | | 0.4444 (-0.3560-0.8687) | 0.56 |

Sens.: sensibilidad; Espec.: especificidad; LR +: *likelihood ratio* +; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda. INL: índice neutrófilo linfocito; IML: índice monocito linfocito; IPL: índice plaqueta linfocito; IIS: índice inmunosistémico
El punto de corte corresponde al puntaje de los índices inflamatorios

Cuadro V Puntos de corte de los índices inflamatorios determinados previo a la defunción (finales), en pacientes con diagnóstico de LLA y LMA, en la etapa de tratamiento de inducción a la remisión para distinguirlos de los que sobrevivieron

| Variables | Punto de corte | Sens. | Espec. | LR + | AUC | p |
|------------|----------------|--------|--------|------|-------------------------|----------|
| LLA | | | | | | |
| INL | ≥ 3.17 | 25.00% | 91.53% | 2.95 | 0.3358 (0.0342-.5814) | 0.87 |
| IML | ≥ 1.06 | 12.50% | 98.31% | 7.37 | 0.3051 (0.0396-.5304) | 0.93 |
| IPL | ≥ 553.33 | 12.50% | 93.22% | 1.84 | 0.4142 (0.1221-.6402) | 0.73 |
| IIS | ≥ 326466 | 25.00% | 74.58% | 0.98 | 0.2256 (-0.0154-0.4419) | 0.98 |
| LMA | | | | | | |
| INL | ≥ 1.30 | 100% | 88.89% | 9 | 1.0 | < 0.0001 |
| IML | ≥ 0.57 | 100% | 88.89% | 9 | 1.0 | < 0.0001 |
| IPL | ≥ 29.21 | 50.00% | 33.33% | 0.75 | 0.1944 (-0.2280-0.5553) | 0.92 |
| IIS | ≥ 246612 | 100% | 88.89% | 9 | 0.9444 (0.3383-0.9967) | < 0.0001 |

Sens.: sensibilidad; Espec.: especificidad; LR +: *likelihood ratio* +; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; INL: índice neutrófilo linfocito; IML: índice monocito linfocito; IPL: índice plaqueta linfocito; IIS: índice inmunosistémico
El punto de corte corresponde al puntaje de los índices inflamatorios

Discusión

El presente estudio muestra que los puntos de corte analizados para el IML determinado en el momento previo al inicio de la inducción a la remisión, así como del INL, IML y el IIS determinados durante esta misma fase de tratamiento, pero previo a la defunción, permiten identificar de forma significativa a los pacientes que fallecen con diagnóstico de LMA. Asimismo, el INL, el IML y el IIS fueron significativamente más elevados en la LMA, en el momento basal previo al inicio de tratamiento, cuando fueron comparados con los de pacientes con LLA; el IML mostró elevación significativa en la determinación previa a la muerte en los pacientes con LMA.

Stefaniuk *et al.* mencionan cómo en las LMA recidivantes/refractarias se observó que un INL > 3 como punto de corte se presentaba como un factor independiente de mal pronóstico a la sobrevivencia global, que fue de 3.4 meses frente a 9.2 meses en aquellos con INL ≤ 3.²⁰ A diferencia de nuestro

estudio en el que el punto de corte para LMA fue de INL ≥ 1.30 e IML ≥ 3.11 y ≥ 0.57 (basal y final, respectivamente), de forma significativa, esta diferencia puede ser debido a la edad o a la presentación aguda del padecimiento.

Hasta nuestro conocimiento no hay estudios publicados en los que se analicen todos los índices inflamatorios abordados en el presente estudio, por lo que mostramos algunos de los resultados que se han obtenido con estos índices en escenarios distintos a los de pacientes con leucemias agudas, como el de Ramos-Peñafiel *et al.*, en el que demostraron la asociación del INL y el IML con la mortalidad en pacientes con COVID-19, con puntos de corte ≥ 13 y ≥ 0.5 para cada uno de estos índices, respectivamente.²¹

En un intento de presentar un punto de corte estandarizado Forget *et al.* han identificado que los valores normales de INL en población adulta, no geriátrica, en buen estado de salud, se encuentran entre 0.78 y 3.53.²²

Cuadro VI Análisis bivariado de los índices inflamatorios con valor pronóstico para mortalidad en pacientes con LMA en inducción a la remisión

| Medición basal | | | | |
|----------------|---------------------------|----------------------------------|-----------------|------|
| Índices | Pacientes finados (n = 2) | Pacientes sobrevivientes (n = 9) | RR (IC 95%) | p |
| IML ≥ 3.11 | 2 | 3 | infinito | 0.35 |
| Medición final | | | | |
| INL ≥ 1.30 | 1 | 0 | 10 (1.55-64.19) | 0.38 |
| IML ≥ 0.57 | 2 | 1 | Infinito | 0.09 |
| IIS ≥ 246612 | 2 | 0 | infinito | 0.02 |

RR: riesgo relativo; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; INL: índice neutrófilo linfocito; IML: índice monocito linfocito; IPL: índice plaqueta linfocito; IIS: índice inmunosistémico
Valores expresados en número

Tanto el INL como el IML ponen de manifiesto el equilibrio entre dos componentes complementarios del sistema inmune, representado por los neutrófilos/monocitos como mediadores inespecíficos/específicos activos que forman la defensa primaria/secundaria, en tanto que los linfocitos integran el elemento de regulación y protección ante la inflamación.²³

Aunque el IPL ha demostrado valor predictivo en procesos infecciosos y diversos estados de gravedad, en nuestro estudio no resultó con valor significativo para la detección de los pacientes que fallecieron; este índice ha demostrado utilidad en contextos clínicos diferentes, como el del estudio publicado por Celik *et al.*, en el que el punto de corte ≥ 284 se asoció a pacientes con mayor probabilidad de apendicitis complicada.²⁴

El IIS incluye tres parámetros de la citometría hemática (linfocitos, neutrófilos y recuentos de plaquetas) estrechamente asociados con la inflamación sistémica; la leucemia aguda no es la excepción e incluso más durante el periodo de inducción a la remisión; en el presente estudio encontramos que el punto de corte ≥ 246612 mostró sensibilidad de 100% y especificidad del 88.89% en los pacientes que fallecieron en el periodo de inducción a la remisión con diagnóstico de LMA, a diferencia de como ocurre en el estudio de Chen *et al.*, que encontraron en su estudio un punto de corte óptimo para IIS > 340 , y en el que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fueron mejores en pacientes con INL, IPL y IIS bajos ($p < 0.05$), además de que fue un predictor independiente de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el análisis multivariado, aunado a que la AUC reportada para el IIS (0.707) fue mayor que las del INL (0.602) y el IPL (0.566).²⁵

En cuanto a las fortalezas del estudio, cabe mencionar que hasta nuestro conocimiento no existen estudios previos que reporten puntos de corte de los índices estudiados en la presente investigación, en pacientes pediátricos con LLA y LMA.

Las limitantes del presente estudio son en relación con el tamaño de la muestra. Consideramos necesario realizar estudios posteriores con mayor población, sobre todo de LMA, y analizar los valores de estos índices en diferentes etapas de tratamiento. Además, habrá que analizar la causa de la defunción y determinar si tiene relación con procesos infecciosos, hemorrágicos o algún otro que lleve al desenlace fatal.

Con estos resultados, consideramos que los índices inflamatorios como el INL, el IML y el ISS deben ser usados principalmente en los casos de LMA, ya que son herramientas útiles para la detección de pacientes con riesgo de fallecer durante la fase de tratamiento de inducción a la remisión de la leucemia aguda, esto aunado a que se tiene al alcance la mayoría de centros hospitalarios donde se atienden pacientes con padecimientos hematológicos, pues se obtienen a partir de la citometría hemática en un periodo corto de tiempo. En tanto para las LLA, habrá que realizar estudios más extensos para valorar su utilidad.

Conclusión

En el presente estudio demostramos que los índices inflamatorios son herramientas pronósticas útiles y de fácil acceso y deberán considerarse como un parámetro que se debe monitorear y tener en consideración para los pacientes con LMA durante la etapa de inducción a la remisión. El IML mostró sensibilidad y especificidad tanto en la medición basal como en la final, además del INL y el IIS en los pacientes que fallecieron antes de concluir el periodo de inducción a la remisión.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Hunger S, Mullighan C. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1541-52. doi: 10.1056/NEJMra1400972
- Instituto Nacional de Salud Pública. Leucemia infantil; México: INSP; 2021. Disponible en: https://insp.mx/assets/documents/webinars/2021/CISP_Leucemia.pdf
- Sekeres M, Gerds A. Mitigating Fear and Loathing in Managing Acute Myeloid Leukemia. *Seminars in Hematology*. 2015; 52(3):249-55. doi: 10.1053/j.seminematol.2015.03.009
- Smith M, Altekruze S, Adamson P, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120(16):2497-506. doi: 10.1002/cncr.28748
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML). Bethesda, Md: NCI, DCCPS, Surveillance Research Program; 2020. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
- González-Salas WM, Olarte-Carrillo I, Gutiérrez-Romero M et al. Frecuencia de leucemias agudas en un hospital de referencia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;50(2):167-71. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1219/1865
- Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas N et al. Principales causas de mortalidad durante la fase de

- inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):286-91. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/313/2041
8. Torres Courchoud I, Pérez Calvo JI. Biomarcadores y práctica clínica. *Anales Sis San Navarra*. 2016;39(1):5-8. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272016000100001&lng=es
 9. Che-Morales JL, Cortes-Telles A. Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2018;56(6):537-43. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1711/3465
 10. Hwang S, Shin T, Jo I, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med*. 2017;35(2):234-239. doi: 10.1016/j.ajem.2016.10.055
 11. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O et al. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016;36(4): 397-403. doi: 10.1016/j.nefro.2015.10.018
 12. Karagoz I, Yoldas H. Platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios as strong predictors of mortality in intensive care population. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65(5):633-6. doi: 10.1590/1806-9282.65.5.633
 13. Vasquez L, León E, Beltran B, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte Recovery: Independent Prognostic Factors for Survival in Pediatric Sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(7):538-46. doi: 10.1097/MPH.0000000000000911.
 14. Huang Z, Fu Z, Huang W, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(3):641-7. doi: 10.1016/j.ajem.2019.10.023
 15. Seng D, Fang Q, Li P, et al. Prognostic Value of the Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Pediatric Parotid Cancer. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7. doi: 10.3389/fped.2019.00207
 16. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González JO, et al. Systemic immune inflammatory index in sepsis. *Med Int Mex*. 2017;33(3):303-9. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n3/0186-4866-mim-33-03-00303.pdf>
 17. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I et al. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (B. Aires)*. 2020; 80(Suppl 3):31-6. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000500005&lng=es
 18. Beltran BE, Aguilar C, Quiñones P, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent prognostic factor in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(1):58-62. doi: 10.3109/10428194.2015.1045897
 19. Porrata L, Ristow K, Habermann T, et al. Predicting survival for diffuse large B-cell lymphoma patients using baseline neutrophil/lymphocyte ratio. *Am J Hematol*. 2010;85(11):896-9. doi: 10.1002/ajh.21849
 20. Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The Neutrophil to Lymphocyte and Lymphocyte to Monocyte Ratios as New Prognostic Factors in Hematological Malignancies – A Narrative Review. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2961-2977. doi: 10.2147/CMAR.S245928
 21. Ramos-Peñafiel C, Santos-González B, Flores-López E, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications. *Gac Med Mex*. 2020;156(5):405-11. doi: 10.24875/GMM.M20000428
 22. Forget P, Khalifa C, Defour J, et al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*. 2017;10(1). doi: 10.1186/s13104-016-2335-5
 23. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Mean Platelet Volume-to-Platelet Count Ratio as Biomarkers in Critically Ill and Injured Patients: Which Ratio to Choose to Predict Outcome and Nature of Bacteremia? *Mediators Inflamm*. 2018;2018:3758068. doi: 10.1155/2018/3758068
 24. Celik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, et al. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2019;25(3):222-228. English. doi: 10.5505/tjtes.2018.06709
 25. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(34):6261-72. doi: 10.3748/wjg.v23.i34.6261