

ARTÍCULO ORIGINAL / ARTICLE ORIGINAL

Caracterización de la leucocitosis en pacientes con tumores sólidos con y sin proceso infeccioso

Characterization of leukocytosis in patients with solid tumors with and without an infectious process

Juan León Mallorquín Rabito¹, Silvia Cristina Ferreira Maniero², María Lucila González-Donna², Macarena Morínigo Martínez³, Silvia Stella Araujo Pino³

¹ Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional del Cáncer, Infectología, Capiatá, Paraguay.

² Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional del Cáncer, Departamento de Docencia e Investigación, Capiatá, Paraguay.

³ Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional de Salud, Dirección de Investigación, Asunción, Paraguay.

Autor correspondiente: Juan León Mallorquín Rabito  mallorquinp@gmail.com, +595 981 511861

Editor responsable: Marta Inés Ferreira Gaona  Universidad Católica “Nuestra Señora de la Asunción”, Asunción, Paraguay.

Como citar este artículo: Mallorquín Rabito JL, Ferreira Maniero SC, González-Donna ML, Morínigo Martínez M, Araujo Pino SS. Caracterización de la leucocitosis en pacientes con tumores sólidos con y sin proceso infeccioso. Rev salud publica Parag. 2023; 14 (3); 21-28.

Recibido: 11/09/2024. **Aceptado:** 16/10/2024.

RESUMEN

Introducción: La leucocitosis en el paciente oncológico con tumores sólidos constituye el segundo motivo de interconsulta y de forma general se indica la antibioticoterapia, si bien la leucocitosis es un signo común de las infecciones, particularmente bacterianas, existen otros estresores capaces de provocar una leucocitosis aguda que incluyen cirugías, ejercicio intenso, traumas, estrés emocional, neoplasias, entre otras, por lo cual la antibioticoterapia no debería generalizarse.

Objetivo: Caracterizar de la leucocitosis en pacientes con tumores sólidos con y sin proceso infeccioso para quienes se solicitó, de enero de 2021 a agosto de 2023, interconsulta con Infectología del Instituto Nacional del Cáncer.

Materiales y métodos: Diseño descriptivo, observacional, de corte transversal, con datos secundarios. Se procesaron datos de 144 casos de pacientes internados diagnosticados con tumores sólidos oncológicos o en espera de resultados confirmatorios, que solicitaron interconsulta con el especialista en infectología por presencia de leucocitosis en el hemograma en ausencia de clínica infecciosa o persistencia de la leucocitosis a pesar de un tratamiento antibiótico exitoso según parámetros clínicos. Se empleó la estadística descriptiva para el procesamiento de datos y se contó con aprobación del Comité de Ética del INCAN.

Resultado: De los 144 pacientes, 44 (30,5%) presentaron algún proceso infeccioso evidenciable por clínica o métodos diagnósticos auxiliares. En 100 pacientes, (69,5%) no pudo evidenciarse la presencia de proceso infeccioso alguno con base en parámetros clínicos y métodos auxiliares diagnósticos. El fenómeno de leucocitosis y neutrofilia se observó en todos los casos en ambos grupos de pacientes, aun después del tratamiento con antibióticos en aquellos que lo precisaron. La trombocitosis se observó en 23/100 pacientes sin diagnóstico infeccioso (23%),

versus 23/44 (52,2%) pacientes con proceso infeccioso activo.

Conclusión: La reactividad leucocitaria es un fenómeno hematológico común en los procesos neoplásicos y persiste aún después de un tratamiento antibiótico exitoso. Los procesos infecciosos fueron evidentes, específicos, diversos y sin predominio significativo de alguna entidad en particular por lo que la antibioticoterapia empírica debe ser postergada.

Palabras clave: leucocitosis, trombocitosis, cáncer, neoplasia, infección.

ABSTRACT

Introduction: Leukocytosis in cancer patients with solid tumors is the second reason for consultation and antibiotic therapy is generally indicated. However, if leukocytosis is a common sign of infections, particularly bacterial, there are other stressors capable of causing an acute leukocytosis that include surgeries, intense exercise, trauma, emotional stress, neoplasms, among others, which is why antibiotic therapy should not be generalized.

Objective: To characterize leukocytosis in patients with solid tumors with and without an infectious process who attended from January 2021 to August 2023 for consultation with infectology of the National Cancer Institute.

Materials and methods: descriptive, observational, cross-sectional design, with secondary data. Data were processed from 144 cases of hospitalized patients diagnosed with solid oncological tumors or awaiting confirmatory results, who requested consultation with the infectious disease specialist due to the presence of leukocytosis in the blood count in the absence of infectious symptoms or persistence of leukocytosis despite a successful antibiotic treatment. Descriptive statistics were used for data processing and approval was obtained from the INCAN Ethics Committee.

Result: Of the 144 patients, 44 (30.5%) presented some infectious process evident by clinical or auxiliary

diagnostic methods. In 100 patients (69.5%) the presence of any infectious process could not be evidenced based on clinical parameters and auxiliary diagnostic methods. The phenomenon of leukocytosis and neutrophilia was observed in all cases in both groups of patients, even after antibiotic treatment in those who presented it. Thrombocytosis was observed in 23/100 patients without an infectious diagnosis (23%), versus 23/44 (52.2%) patients with an active infectious process.

Conclusion: Leukocyte reactivity is a common hematological phenomenon in neoplastic processes and persists even after successful antibiotic treatment. The infectious processes were evident, specific, diverse and without significant predominance of any particular entity, so empirical antibiotic therapy should be postponed.

Keywords: leukocytosis, thrombocytosis, cancer, neoplasia, infection.

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos suelen asociarse con un mayor riesgo de anormalidades hematológicas como leucocitosis, trombocitosis y anemia (1).

La leucocitosis consiste en el aumento de glóbulos blancos en la sangre periférica, a una cifra superior a $11.000/\text{mm}^3$ en adultos. Es una respuesta inmunitaria común en las infecciones, particularmente bacterianas, lo cual conduce a la liberación de mediadores inflamatorios en el sitio diana. En la fase aguda de muchas infecciones bacterianas existe un predominio de neutrófilos. La leucocitosis se considera por sí sola un mal marcador de bacteriemia, por lo que ante la ausencia de clínica infecciosa deben buscarse otras causas y postergar la antibioterapia empírica (2).

Otros factores que pueden desencadenar leucocitosis incluyen cirugías, ejercicio intenso, trauma, quemaduras, estrés emocional, algunos medicamentos, asplenia, tabaquismo, obesidad y condiciones inflamatorias crónicas. La leucocitosis puede presentarse además en ciertas neoplasias tales como leucemias agudas o crónicas o un trastorno mieloproliferativo, así como en tumores sólidos (2,3).

La leucocitosis en los tumores sólidos puede deberse a un aumento de la secreción de factor estimulante de colonias granulo-monocíticas por las propias células o los microambientes tumorales, lo que favorece la expansión de las células progenitoras de neutrófilos y monocitos, contribuyendo así a un mal pronóstico desde el punto de vista oncológico (4).

Las infecciones constituyen una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes oncológicos, lo que puede desencadenar una leucocitosis (5). A su vez, la producción de quimiocinas por las células tumorales promueve la infiltración de células inflamatorias, contribuyendo al desarrollo y progresión de los tumores. La leucocitosis y neutrofilia pueden ser

causadas por la producción tumoral del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), interleucina (IL)-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) (6,7).

Varios estudios han asociado la leucocitosis y neutrofilia como un factor de mal pronóstico en ciertos tipos de cáncer (8-16).

La reacción leucemoide, consiste en un recuento de leucocitos superior a 40000 o 50000 células/ μL , cuya causa no se debe a la proliferación monoclonal de precursores hematológicos. Se presenta en una gran variedad de tumores sólidos y se asocia con mal pronóstico (17-19).

La reacción leucemoide paraneoplásica constituye un diagnóstico de exclusión, luego de descartar otras causas tales como infecciones, uso de corticosteroides o factores de crecimiento hematopoyético, intoxicaciones, hemorragia grave o hemólisis aguda. Su patogénesis se ha relacionado con la producción por parte de las células tumorales de ciertas citocinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y la interleucina 6 (IL-6) (20).

La leucocitosis constituye el segundo motivo de interconsulta con Infectología después de la fiebre por lo que este estudio se llevó a cabo con el objetivo de caracterizar la leucocitosis en pacientes con tumores sólidos con y sin proceso infeccioso que acudieron de enero de 2021 a agosto de 2023 a interconsulta con Infectología del Instituto Nacional del Cáncer. Con los resultados obtenidos se busca conocer más sobre este fenómeno hematológico y su relación con los procesos infecciosos atendiendo a que a pesar de la práctica general de antibioterapia, tanto empírica como dirigida, el fenómeno persiste y podrían estar más relacionadas a la patología oncológica en sí misma.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, con datos secundarios. Se incluyeron datos de pacientes adultos, de ambos sexos, con diagnóstico de tumores sólidos oncológicos de diversas localizaciones, con presencia de leucocitosis (Leucocitos $>11.000/\text{mm}^3$) y que fueron atendidos en la unidad de cirugía oncológica, oncología clínica y cuidados paliativos del Instituto Nacional del Cáncer, con solicitud de interconsulta al área de infectología, durante el periodo comprendido entre enero de 2021 y agosto de 2023.

Se consideró criterio de leucocitosis un recuento de glóbulos blancos superior a 11000 células/ μL y reacción leucemoide un recuento superior a 50000 leucocitos/ μL . Se excluyeron pacientes con diagnóstico infeccioso confirmado en quienes la leucocitosis se resolvió posterior a un tratamiento antiinfeccioso exitoso según parámetros clínicos.

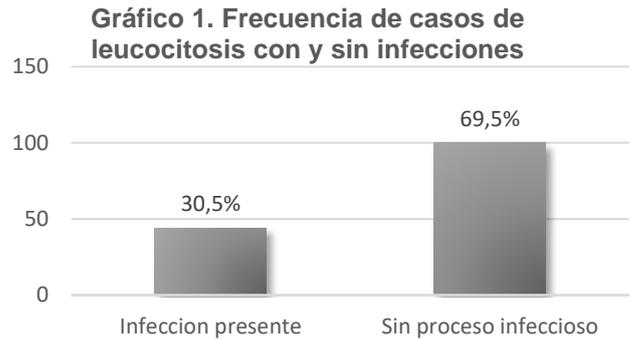
Los procesos infecciosos fueron identificados mediante la presencia de signos y síntomas clínicos sugestivos de algún foco en particular, en todos los casos se realizaron estudios complementarios de laboratorio e imágenes con el objetivo de definir la presencia o ausencia de procesos infecciosos. Los estudios solicitados fueron orientados a focos probables de infección según cada caso particular, tales como análisis de orina simple, radiografía de tórax, ecografía abdominal, ecografía de partes blandas, ecocardiograma y hemocultivo. Se considera a un paciente sin proceso infeccioso cuando no presentara ningún parámetro clínico ni datos positivos para procesos infecciosos en los estudios complementarios de laboratorio e imágenes mencionados.

Se registraron los datos de las fichas de los pacientes, en los casos con proceso infeccioso se registró el conteo de glóbulos blancos posterior a la instauración de la antibioticoterapia, considerada de éxito ante la remisión de los síntomas iniciales y, se tuvo en cuenta para el registro aquellos casos en los que la leucocitosis persistió aun después de la resolución del cuadro infeccioso. En los casos sin proceso infeccioso se registró un conteo de rutina luego de descartar la presencia de infecciones a través de los parámetros mencionados anteriormente. Así y en ausencia de otros estresores conocidos causantes de leucocitosis (traumatismos, quemaduras, cirugías recientes, uso de corticoides, etc.) ambos grupos fueron catalogados como "leucocitosis tumoral".

Los datos fueron almacenados en el programa Epi Info™ 7.0 y analizados estadísticamente con el mismo programa. Se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes en el caso de las variables cualitativas; y mediana con sus intervalos de confianzas en caso de variables cuantitativas. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional del Cáncer, Acta N° 012/2023 de fecha 13 de octubre de 2023, se respetaron los principios de confidencialidad de los datos de los pacientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 144 pacientes de ambos sexos con tumores sólidos oncológicos, cuyo motivo de interconsulta a infectología fue la presencia de leucocitosis en el hemograma, en búsqueda de procesos infecciosos que justifiquen esta alteración. La edad promedio de los pacientes fue de 56,4 años (entre 29 a 84 años). El tipo tumoral predominante fue el ginecológico con una frecuencia de 24,3% (35/144), siendo el cáncer de cervix el más frecuente con 28 casos. Del total de pacientes con leucocitosis, el 30,6% (44/144) presentó algún proceso infeccioso con persistencia de leucocitosis posterior a la antibioticoterapia exitosa y el 69,4% (100/144) no presentó procesos infecciosos con base en parámetros clínicos y métodos diagnósticos auxiliares. (Gráfico 1).



En los **pacientes con proceso infeccioso** la mediana de la cantidad de leucocitos fue 20000 células/μl (IC16000-31300 células/μl) y la mediana de neutrófilos fue 89% (IC87-90%); el tipo tumoral predominante en este grupo de pacientes fue el ginecológico en un 27,3% (12/44), seguido del tipo tumoral gastrointestinal en un 18,2% (8/44); los tipos tumorales genitourinario, sarcoma y cutáneo se presentaron cada uno en un 9,1% (4/44). Otros tipos tumorales menos frecuentes fueron de vía biliar y páncreas, mama, pulmón, cabeza y cuello, linfoma, sistema nervioso central y primario desconocido. Mientras que los **pacientes sin proceso infeccioso** la mediana de la cantidad de leucocitos fue 19500 células/μl (IC16000-31300 células/μl) y la mediana de neutrófilos fue 89% (IC87-90%); Predominó el tipo tumoral ginecológico 23% (23/100), seguido del gastrointestinal 15% (15/100), genitourinario 13% (13/100), sarcoma 12% (12/100) y cabeza y cuello 7% (7/100). Otros tipos tumorales menos frecuentes fueron cutáneos, vía biliar y páncreas, mama, pulmón, linfoma y primario desconocido. Las características clínicas y laboratoriales de estos pacientes se detallan en la Tabla 1.

Al clasificar los procesos infecciosos de los 44 pacientes diagnosticados se encontró: infección en el sitio tumoral 18,2% (8/44), neumonía adquirida en la comunidad 13,6% (6/44), infección de las vías urinarias 11,4% (5/44) y neumonía intrahospitalaria 11,4% (5/44), entre otros (Gráfico 2 y Tabla 2).

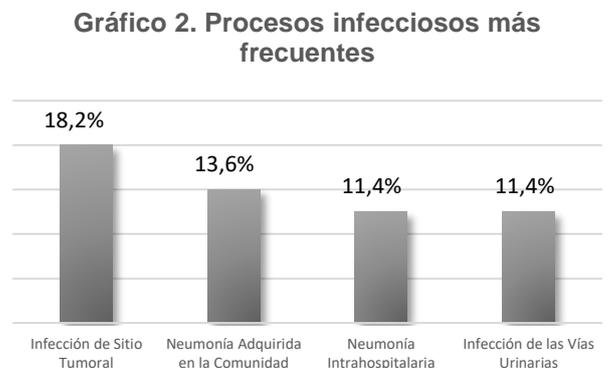


Tabla 1. Características clínicas y laboratoristas de los sujetos de estudio (n=144)

	Pacientes con diagnóstico infeccioso (n=44)	Pacientes sin diagnóstico infeccioso (n=100)
Número de leucocitos, mediana (IC_{25-75%}) células/μl	19500 (16160-28250)	20645 (16000-31625)
Neutrófilos, mediana (IC_{25-75%}) %	88 (87-90)	89,5 (88-91)
Tipo de tumores primarios*, n (%)		
Ginecológico	12 (27,3)	23 (23)
Gastrointestinal	8 (18,2)	15 (15)
Genitourinario	4 (9,1)	13 (13)
Sarcoma	4 (9,1)	12(12)
Cutáneo	4 (9,1)	6 (6)
Vía biliar y páncreas	3 (6,8)	6 (6)
Pulmón	3 (6,8)	4 (4)
Mama	2 (4,5)	6 (6)
Cabeza y cuello	1 (2,3)	7 (7)
Linfoma	1 (2,3)	2 (2)
Sistema Nervioso Central	1 (2,3)	0
Primario desconocido	1 (2,3)	6 (6)

Ginecológico: cérvix (n=9), endometrio (n=1), anexial (n=1), ovario (n=1). *Gastrointestinal:* recto (n=3), canal anal (n=2), gástrico (n=1), colon (n=1), esófago (n=1). *Genitourinario:* pene (n=3), vejiga (n=1). *Sarcoma:* sarcoma (n=7), angiosarcoma perineal (n=1), leiomiomasarcoma retroperitoneal (n=1), neurofibromatosis (n=1), osteosarcoma (n=1), sarcoma sinovial (n=1). *Vía biliar y páncreas:* páncreas (n=2), ampuloma (n=1). *Cabeza y cuello:* lengua (n=1). *Cutáneo:* escamoso (n=1), piel (n=1), melanoma (n=1), periauricular (n=1). *Linfoma:* linfoma de Hodgkin (n=1). *Sistema Nervioso Central:* glioblastoma (n=1).

Ginecológico: cérvix (19), endometrio (n=3), anexial (n=1). *Gastrointestinal:* colon (n=5), esófago (n=4), gástrico (n=3), canal anal (n=1), recto (n=1), estroma gastrointestinal (n=1). *Genitourinario:* próstata (n=6), vejiga (n=5), pene (n=2). *Sarcoma:* sarcoma (n=7), angiosarcoma perineal (n=1), leiomiomasarcoma retroperitoneal (n=1), neurofibromatosis (n=1), osteosarcoma (n=1), sarcoma sinovial (n=1). *Cabeza y cuello:* lengua (n=2), tiroides (n=2), parótida (n=1), seno piriforme (n=1), cuello (n=1). *Vía biliar y páncreas:* vesícula (n=3), páncreas (n=1), colangiocarcinoma (n=1), ampuloma (n=1). *Cutáneo:* melanoma (n=3), escamoso (n=2), basocelular (n=1). *Linfoma:* linfoma no Hodgkin (n=1), linfoma T (n=1).

Tabla 2. Tipos de procesos infecciosos en pacientes con tumores sólidos oncológicos y leucocitosis (n = 44)

Proceso infeccioso	n (%)
Infección en el sitio tumoral	8 (18,2)
Neumonía adquirida en la comunidad	6 (13,6)
Infección de las vías urinarias	5 (11,4)
Neumonía intrahospitalaria	5 (11,4)
Síndrome febril prolongado	3 (6,8)
COVID-19	3 (6,8)
Bacteriuria asintomática	2 (4,5)
Escara sacra	2 (4,5)
SIDA	2 (4,5)
Otros*	8 (18,2)

*Absceso escrotal (n=1), colección biliar (n=1), conjuntivitis (n=1), fistula rectovaginal (n=1), infestación larvaria (n=1), IRD nefrostomía (n=1), peritonitis (n=1), úlcera en labio superior (n=1)

En los **pacientes con proceso infeccioso**, luego de la resolución clínica de dicha situación patológica, la alteración hematológica de la serie blanca (leucocitosis, neutrofilia) persistió en todos los casos. En este grupo de pacientes, la reacción leucemoide (glóbulos blancos superior a 50000 células/μL) se presentó en 11,4% (5/44) de los mismos, siendo los tipos tumorales con el mayor recuento de leucocitos el fibrosarcoma vaginal y el cáncer de cérvix. Mientras que en los **pacientes sin evidencia de proceso infeccioso** presentaron reacción leucemoide el 12% (12/100) de los pacientes sin proceso infeccioso, siendo los tipos de cáncer con mayor número de leucocitos el sarcoma y leiomiomasarcoma peritoneal (Tabla 3).

Tabla 3. Reacción leucemoide en pacientes con tumores sólidos oncológicos y leucocitosis (n = 17)

Pacientes con diagnóstico infeccioso (n = 5)		Pacientes sin diagnóstico infeccioso (n = 12)	
Diagnóstico oncológico	N° de leucocitos células/μL	Diagnóstico oncológico	N° de leucocitos células/μL
Fibrosarcoma vaginal	77.000	Sarcoma	106.800
Cáncer de cérvix	76.000	Leiomiomasarcoma retroperitoneal	99.999
Cáncer de pulmón	61.300	Cáncer de esófago	90.000
Cáncer de pulmón	59.000	Cáncer de cérvix E IV	74.250
Cáncer de mama	58.000	Cáncer de vejiga	69.900
		Angiosarcoma perineal	67.300
		Cáncer de cérvix	66.800
		Cáncer de endometrio	66.500
		Cáncer de pene	64.000
		Tumor de estroma gastrointestinal	57.000
		Tumor de miembro inferior derecho	57.000
		Cáncer de mama	51.600

DISCUSIÓN

Comprender las causas de la leucocitosis en pacientes con cáncer puede ayudar a mejorar la precisión diagnóstica y evitar el uso innecesario de antibióticos en un momento como el actual en el que el surgimiento de cepas bacterianas de alta y amplia resistencia antimicrobiana pone en riesgo la continuidad de la eficacia de los antibióticos en las siguientes décadas. Este es el primer estudio en Paraguay que describe las características de la leucocitosis en pacientes con tumores sólidos oncológicos en pacientes con y sin diagnóstico de procesos infecciosos.

La mayoría (69,4 %) de los pacientes incluidos en este estudio presentó leucocitosis sin asociación a un proceso infeccioso. El 30,6% restante presentó una entidad infecciosa con persistencia del fenómeno de leucocitosis a pesar de un tratamiento antibiótico exitoso basado en la respuesta clínica. Fueron la infección del sitio tumoral y la neumonía las entidades infecciosas más frecuentes.

Tanto en los pacientes con y sin diagnóstico infeccioso, el fenómeno de leucocitosis estuvo asociado con neutrofilia. La mediana de glóbulos blancos fue similar en ambos grupos (19.500 y 20.645, respectivamente); al igual que la mediana de neutrófilos, siendo el valor mínimo 80%. Es de esperarse quizás una mayor reactividad leucocitaria en el grupo con diagnóstico infeccioso, sin embargo, la similitud en los conteos entre ambos grupos muestra una tendencia de comportamiento leucocitario en relación con el proceso tumoral subyacente, situación que hace de denominador común entre ambos grupos de pacientes.

La reacción leucemoide (glóbulos blancos > 50.000 células/ μ L) se presentó con un predominio similar en los pacientes con y sin procesos infecciosos asociados (11% y 12%, respectivamente) y presencia de neutrofilia en todos los casos. Los mayores recuentos leucocitarios se observaron en el grupo de pacientes sin diagnóstico infeccioso, principalmente en un caso de sarcoma (106.800 células/ μ L) y leiomioma retroperitoneal (99.999 células/ μ L) con lo cual se pone de manifiesto la gran reactividad leucocitaria a la que inducen los tumores sólidos.

La localización tumoral de los pacientes con leucocitosis fue diversa, pero se observó una mayor frecuencia en los tipos ginecológico y gastrointestinal. El cáncer de cérvix predominó en ambos grupos, en torno al 20% en cada grupo, lo cual podría deberse a su alta prevalencia tanto a nivel mundial como nacional; en Paraguay constituye el segundo cáncer más frecuente en mujeres siguiendo al cáncer de mama (20).

En concordancia con el presente estudio, se reportó leucocitosis en varios tipos de cáncer, como cáncer de mama, cáncer gástrico y pancreático, cáncer anal y cáncer de cabeza y cuello (21,22) como indicadores de progresión de la enfermedad sin relación con procesos infecciosos. Se ha demostrado que la leucocitosis está

asociada con la progresión tumoral y constituye un factor de mal pronóstico en cáncer de pulmón, colon, recto, endometrio, cuello uterino y ovario (22-26) con lo que se deja expuesta la alta reactividad leucocitaria de los tumores sólidos independientemente de su localización.

El comportamiento del fenómeno hematológico fue similar en los pacientes con y sin proceso infeccioso teniendo en cuenta el promedio del conteo celular, esto tiene sentido, puesto que se trata de una respuesta celular al proceso inflamatorio crónico secundario al tumor. Los casos que presentaron reacción leucemoide tampoco difirieron entre ambos grupos con y sin proceso infeccioso, lo cual deja en evidencia la importante reacción leucocitaria en respuesta al tumor independientemente de la presencia o no de cuadros infecciosos concomitantes.

La leucocitosis en tumores sólidos constituye un síndrome paraneoplásico poco frecuente que suele asociarse a peor pronóstico de la enfermedad, mayor actividad tumoral y peores resultados clínicos (27). Teniendo en cuenta este fenómeno, la interpretación de la leucocitosis debe ser cuidadosa y se deben tener en cuenta otros parámetros para que el médico tratante considere una infección activa como causalidad, en otras palabras, parece haber evidencia de una falta de especificidad de este reactante de fase aguda en pacientes con tumores sólidos.

La asociación entre los tumores sólidos y la presencia de leucocitosis se ha documentado durante muchas décadas. Se han propuesto algunos criterios diagnósticos para ayudar a establecer el diagnóstico de hiperleucocitosis asociada a tumores sólidos, como la determinación de los niveles de citoquinas en sangre (G-CSF, GM-CSF o IL-6), que podrían ayudar a confirmar el diagnóstico de granulocitosis paraneoplásica (27); en este estudio dichas determinaciones no pudieron ser procesadas, lo que constituye una limitación importante en nuestra metodología puesto que los diagnósticos de leucocitosis tumoral fueron catalogados como tal frente a la ausencia de otros estresores conocidos causantes de leucocitosis, como ser quemaduras, traumatismos, cirugías recientes, y luego de descartar cuadros infecciosos presentes, sin embargo, al poner ahínco en descartar la presencia procesos infecciosos cobra mayor relevancia el criterio soberano perteneciente a la clínica médica, la clínica infecciosa y el uso adecuado de los recursos auxiliares, lo cual requiere de afinamiento en nuestro criterio clínico general y permite la observación cercana de los sujetos en estudio, herramienta indispensable para la práctica médica diaria que cobra especial relevancia en medios de escasos recursos como el nuestro.

Siguiendo con las limitaciones del estudio, al tratarse de un estudio descriptivo, no podemos hacer una correlación directa entre la leucocitosis, los procesos tumorales y los procesos infecciosos; sin embargo, se

observa una fuerte tendencia a encontrar con mayor frecuencia una hiperreactividad leucocitaria en los pacientes con tumores sólidos y sirve como base para una línea de investigación referente al fenómeno hematológico en un hospital especializado de referencia a nivel nacional.

La intención específica de este estudio es que se pueda considerar como una declaración fuerte en contra del inicio de antibioticoterapia empírica en estos pacientes con el único fundamento de la leucocitosis. En Paraguay este tipo de estudios puede ser de extrema importancia para servir como respaldo al uso criterioso de los antibióticos en los servicios referenciales de oncología.

Para estudios posteriores siguiendo esta línea de investigación, correspondería hacer uso de herramientas estadísticas que permitan hacer una correlación más objetiva y analizar medidas de distribución (valor p , χ^2), sería interesante además contar con casos controles que permitan analizar y comparar el comportamiento de la leucocitosis tumoral frente a la leucocitosis en respuesta a procesos infecciosos en pacientes con tumores sólidos de base a manera de ir conociendo más respecto a este fenómeno.

CONCLUSIÓN

La reactividad leucocitaria es un fenómeno hematológico común en los procesos neoplásicos y persiste aun después de un tratamiento antibiótico exitoso por lo que su presencia, en forma exclusiva, no es un parámetro fidedigno para el diagnóstico de infecciones ni para el seguimiento de un tratamiento con antibióticos, sin embargo, para la enfermedad oncológica constituye un indicador de progresión tumoral importante.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes que formaron parte de este estudio estuvieron libres de procesos infecciosos por lo que la antibioticoterapia empírica en este tipo de pacientes debe ser postergada. Es importante en este punto tomarse el tiempo de someter a los pacientes a la observación minuciosa, cercana y periódica en búsqueda de foco probable y, ante la ausencia de evidencia alguna de proceso infeccioso, buscar la presencia de otros estresantes conocidos causantes de leucocitosis y plantear el diagnóstico de leucocitosis tumoral por el método de descarte.

En ambos grupos los tumores sólidos que provocaron la aparición del fenómeno de leucocitosis fueron de localizaciones muy diversas, a predominio del cáncer de cérvix, aunque la alta prevalencia mundial y nacional de este tipo de cáncer podría sesgar esta sentencia. En segundo lugar, se posicionaron los sarcomas de diversas localizaciones.

En los pacientes infectados, la leucocitosis no se modificó tras completar el tratamiento antibiótico, lo que refuerza la idea de que la leucocitosis aislada en

pacientes con cáncer no es un buen marcador de infecciones. Los procesos infecciosos fueron diagnósticos clínicamente evidentes, con focos diversos, claramente identificables por parámetros clínicos y recursos auxiliares básicos y sin predominio significativo de alguna entidad en particular con lo que podemos sugerir fuertemente esperar el uso empírico de antibioticoterapia y ejercer la herramienta de observación ante la ausencia de clínica infecciosa evidente mientras se estudia cada caso en particular.

Conflicto de interés: Los autores declarar no tener conflicto de interés.

Contribuciones: JLMR: concepción de la idea, relevamiento y procesamiento de datos, elaboración; SCFM: elaboración de tablas de resultados, elaboración; MLGD: tutoría; MMM, SSAP: elaboración del manuscrito. Todos los autores corrigieron y aprobaron el manuscrito científico.

Financiación: Fondos propios de los autores.

Declaración: Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RSP y/o del INS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*, 2010;85(9):838-54. DOI: [10.4065/mcp.2010.0099](https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0099)
2. Riley LK, Rupert J. Evaluation of Patients with Leukocytosis. *Am Fam Physician*. 2015;92(11):1004-11. Disponible en <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/12/01/p1004.pdf>
3. Worley MJ Jr., Nitschmann CC, Shoni M, Vitonis AF, Rauh-Hain JA, Feltmate CM. The significance of preoperative leukocytosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2012. Disponible en [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(12\)00237-5/abstract](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(12)00237-5/abstract)
4. Montreh Tavakkoli, Cy Wilkins, Jodi V Mones, Michael J. Mauro; The Significance of Leukocytosis in Malignancies: A Novel Paradigm Between Leukocytosis, G-CSF, Myeloid-Derived Suppressor Cells and Prognosis. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 4944. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117484>.
5. Fortún J. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004; 27 (Supl. 3): 17-31. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600003&lng=es.
6. Tavares-Murta BM, Murta EFC. Systemic Leukocyte Alterations in Cancer and their Relation to Prognosis. *The Open Cancer*

- Journal. 2008(2):53-58. Disponible en <https://benthamopen.com/contents/pdf/TOCJ/TOCJ-2-53.pdf>
7. Flores K, Monsalve N. Relación neutrófilos-linfocitos preoperatoria como factor pronóstico en pacientes con cáncer de endometrio. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2016;76(2):102-109. Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/og/v76n2/art05.pdf>
 8. Chen Y, Zhang L, Liu WX, Liu XY. Prognostic Significance of Preoperative Anemia, Leukocytosis and Thrombocytosis in Chinese Women with Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(3):933-9. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.3.933
 9. Holgersson G, Sandelin M, Hoye E, et al (2012). Swedish lung cancer radiation study group: the prognostic value of anaemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol*, 29, 3176-82. DOI: 10.1007/s12032-012-0247-3.
 10. Mabuchi S, Matsumoto Y, Isohashi F, et al (2011). Pretreatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 122, 25-32. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.03.037.
 11. Mroczo B, Groblewska M, Wereszczynska-Siemiatkowska U, et al (2007). Serum macrophage-colony stimulating factor levels in colorectal cancer patients correlate with lymph node metastasis and poor prognosis. *Clin Chim Acta*, 380, 208-12. DOI:10.1016/J.CCA.2007.02.037
 12. Njolstad TS, Engerud H, Werner HM, Salvesen HB, Trovik J (2013). Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*, 131, 410-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.032.
 13. Kato K, Takao T, Kuboyama A, Tanaka Y, Ohgami T, Yamaguchi S, Adachi S, Yoneda T, Ueoka Y, Kato K, et al. Endometrial cancer side-population cells show prominent migration and have a potential to differentiate into the mesenchymal cell lineage. *Am J Pathol.* 2010;176(1):381–392. DOI: <https://DOI.org/10.2353/ajpath.2010.090056>
 14. Rutella S, Bonanno G, Procoli A, Mariotti A, Corallo M, Prisco MG, Eramo A, Napoletano C, Gallo D, Perillo A, et al. Cells with characteristics of cancer stem/progenitor cells express the CD133 antigen in human endometrial tumors. *Clin Cancer Res.* 2009;15(13):4299–4311. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1883.
 15. Njolstad TS, Engerud H, Werner HM, Salvesen HB, Trovik J. Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* 2013;131 (2):410–415. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.08.032.
 16. Nie D, Yang E, Li Z. Pretreatment thrombocytosis predict por prognosis in patients with endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19(1):73. DOI: 10.1186/s12885-018-5264-y.
 17. Lorenzo-Hernández E, Salgado-Ordóñez F, Sanz-Cánovas J, Gómez-Huelgas R. Reacción leucemoide por cáncer de cabeza y cuello. A propósito de un caso. *Rev Esp Casos Clin Med Intern* 2019. Disponible en: <https://www.reccmi.com/RECCMI/article/view/352>
 18. John M. Granger, MD, MPH and Dimitrios P. Kontoyiannis, MD, ScD. Etiology and Outcome of Extreme Leukocytosis in 758 Nonhematologic Cancer Patients A Retrospective, Single-Institution Study. DOI: 10.1002/cncr.24480.
 19. Abukhiran I, Mott SL, Bellizzi AM, Boukhar SA. Paraneoplastic leukemoid reaction: Case report and review of the literatura. *Pathol Res Pract.* 2021 Jan;217:153295. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153295.
 20. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Guías Prácticas para el Manejo del Cáncer de Cuello Uterino Invasor / Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional del Cáncer, Ed. Tec. Asunción: INCAN, 2022. Disponible en <https://incan.mspbs.gov.py/guias-cervix/>
 21. Connolly GC, Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Francis CW, Lyman GH: Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res.* 2010, 126:113-118. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.05.012.
 22. Almechadi M M. Association Between Random Glucose Level and Leukocytes Count in Female Cancer Patients. 2020. *Cureus* 12(7): e8962. DOI: 10.7759/cureus.8962.
 23. Diefenhardt, M., Hofheinz, R.-D., Martin, D., Beißbarth, T., Arnold, D., Hartmann, A., von der Grün, J., Grützmann, R., Liersch, T., Ströbel, P., Grabenbauer, G.G., Rieger, M., Fietkau, R., Graeven, U., Weitz, J., Folprecht, G., Ghadimi, M., Rödel, F., Rödel, C., Fokas, E. and (2019), Leukocytosis and neutrophilia as independent prognostic immunological biomarkers for clinical outcome in the CAO/ARO/AIO-04 randomized phase 3 rectal cancer trial. *Int. J. Cancer*, 145: 2282-2291. DOI: 10.1002/ijc.32274.
 24. Eriko Y, Seiji M, Naoko K, Kotaro S, Hiromasa K, Katsumi K, Ryoko T, Tomoyuki S, Mahiru K, Yuri M, Michiko K, Kae H, Kenjiro S, Tadashi K. The role of myeloid-derived suppressor cells in endometrial cancer displaying systemic

- inflammatory response: clinical and preclinical investigations, *Onco Immunology*, 2019. <https://DOI.org/10.1177/1010428318776485>
25. Tao W, Yan Q, Zhou Y, Wang Y, Liu Z, Xu Z. The co-occurrence of leukemoid reaction and hypercalcemia in a patient with endometrial cancer: A case report and literature review. *Science Progress*. 2021. DOI <https://DOI.org/10.1038/s41560-023-01282-z>
26. Garcia-Arias A, Cetina L, Candelaria M, Robles E, Dueñas-González A: The prognostic significance of leukocytosis in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007. DOI: 10.1186/1748-717X-1-15
27. Ferrão J, Sardinha M, Dutra E. Hyperleukocytosis in Solid Tumors: A Rare Paraneoplastic Syndrome Associated with Poor Prognosis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2021; 362 (2): 211-214. DOI: <https://DOI.org/10.1016/j.amjms.2021.01.027>.