

11237 13
2oj.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

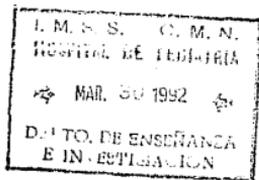
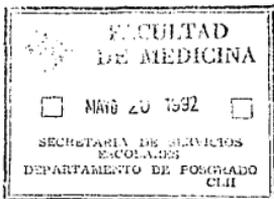
FACULTAD DE MEDICINA



División de Estudios de Postgrado
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

TESIS CON
TALLA DE ORIGEN

Alteraciones electrolíticas en niños con leucemia linfoblástica
aguda de alto y bajo riesgo durante inducción de remisión



T E S I S

Curso de Especialización en Pediatría Médica

Presenta: Dr. Lizardo Arreguín Osuna.
Julio. L

Tutor: Dra. Herminia Benítez Aranda.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

Resumen.....	Pág. 1
Abstract.....	Pág. 2
Introducción.....	Pág. 3
Material y métodos.....	Pág. 11
Resultados.....	Pág. 13
Discusión.....	Pág. 23
Bibliografía.....	Pág. 26
Agradecimientos.....	Pág. 30
Anexo 1.....	Pág. 31
Apéndice.1.....	Pág. 33

RESUMEN

Se describen las alteraciones electrolíticas en 13 niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) antes y durante el tratamiento de inducción de remisión de primera vez. Se forman dos sgrupos de acuerdo al pronóstico: LLA de riesgo habitual y LLA de alto riesgo y se trata de establecer diferencias en las alteraciones electrolíticas encontradas entre un grupo y otro. Al comparar dichas alteraciones electrolíticas entre ambos grupos no se encontró diferencia estadística significativa debido al tamaño de la muestra.

ABSTRACT:

We describe the electrolyte disturbances in the management of children with acute lymphoblastic leukemia before and during induction of remission for the first time.

According to the prognostic factors, they were included into standard and high risk. There were no statistical differences between both groups when they were compared by Fisher exact test.

INTRODUCCION:

En los últimos 10 años los avances en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica han mejorado y prolongado la vida de muchos de los pacientes atacados por esa enfermedad. Sin embargo, tales avances han traído consigo una nueva responsabilidad para el médico: la de tratar apropiadamente las complicaciones de las neoplasias y de la oncoterapia.

Se han observado diversas alteraciones electrolíticas en los pacientes con leucemia. Estas alteraciones se presentan debido al proceso leucémico per se o a consecuencia de las medidas terapéuticas indicadas para inducir la remisión de la enfermedad.

(1)

Las alteraciones mencionadas han incluido prácticamente todas las variantes de desequilibrios electrolíticos, por lo que se presentará aquí un breve resúmen el tema:

a) Sodio: La deficiencia de sodio es quizás la complicación metabólica más común de la leucemia no linfocítica aguda (2), aunque también puede aparecer con otras neoplasias. Se ha observado hiponatremia sobre todo en pacientes con leucemia mieloblástica y mielomonocítica, en algunos casos en relación con el desarrollo del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (hiponatremia con natriuresis y depuración negativa de agua libre) (2-4). Entre los mecanismos identificados de la hiponatremia está la depleción salina a consecuencia de vómitos o diarreas, insuficiencia suprarrenal, hiperpotasemia e incapacidad del riñón para resorber la gran carga osmótica, generada por la

lisis de células tumorales (5). También se ha descrito el desarrollo de hiponatremia en pacientes tratados con vincristina y ciclofosfamida (6).

En cambio, es rara la presentación de hipernatremia, la cual ha sido atribuida al desarrollo de un verdadero cuadro de diabetes insípida central por infiltración leucémica de las zonas pituitaria y diencefálica (1), por una disminución de la ingesta de agua, niveles bajos de secreción de hormona antidiurética y falta de respuesta del riñón a la hormona antidiurética (4).

b) Potasio. La deficiencia de potasio también ha aparecido a menudo en la leucemia no linfocítica aguda, y la frecuencia parece ser grande en todos los sujetos con esta enfermedad. Se ha observado alta frecuencia de presentación de hipokalemia en pacientes con leucemia mielógena aguda, probablemente a consecuencia del desarrollo de lesión tubular renal (con kaliuresis), debida a la presencia de lizosimuria masiva (7, 8). Se ha sugerido también que la lizosimuria es más bien consecuencia que causa de la lesión tubular renal, producida por causas no precisadas (9, 10). El mecanismo fisiopatológico crítico pudiera ser la captación de potasio por la célula, por la generación rápida de células inmaduras mieloides, cada una de las cuales contiene 30 a 40 veces la concentración extra celular del mineral (11). Entre otros factores etiológicos están el ingreso inadecuado con los alimentos, las pérdidas gastrointestinales por vómitos o diarrea, e hipersecreción de mineralocorticoides (4). La hipopotasemia también ha aparecido junto con la antibioticoterapia,

particularmente con dosis endovenosas masivas de aniones no reabsorbibles, como los de penicilina, carbenicilina y nafcilina que necesitan calcio o potasio para su excreción; la gentamicina y la anfotericina B también pueden ocasionar pérdida de potasio por vía renal (5).

En un estudio (12), se observó descenso en la concentración de potasio en muestras de sangre obtenidas de un paciente con leucemia mieloide aguda, cuando ésta fue mantenida a la temperatura ambiente. Este descenso (hasta de 0.6 mEq/L en relación a la concentración real), ocurrió principalmente en los primeros 30 minutos de obtenida la muestra de sangre y se correlacionó directamente con el número incrementado de células leucémicas (por encima de 100,000/mm³), lo cual llevó a los autores a sugerir como causa de este fenómeno, un proceso de captación activa de potasio por las células neoplásicas (12).

Por otro lado, en forma semejante a lo que ocurre con la hipernatremia, la hiperkalemia es una complicación rara en los pacientes con leucemia y parece ser consecuencia de lisis masiva de las células neoplásicas después de iniciado el tratamiento (13) o bien presentarse como complicación del cuadro de insuficiencia renal aguda debida a hiperuricemia observada en algunos casos (1, 5), o a insuficiencia adrenal (4).

Es importante diferenciar entre la hiperpotasemia verdadera y la pseudohiperpotasemia (14), que a veces es consecuencia de la lisis in vitro de leucocitos, plaquetas o eritrocitos durante el proceso de coagulación, y aparece con mayor frecuencia si el número

de leucocitos excede de 50,000/mm³, el de plaquetas de 1,000,000/mm³, o ha habido lisis de eritrocitos por venopunción deficiente. En estos casos, la obtención de sangre en tubos conteniendo heparina o etilendiaminotetraacetato (EDTA), permitirá la determinación de la concentración real del potasio plasmático (15).

c) Calcio. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes leucémicos presentará hipocalcemia de severidad variable durante la evolución de la enfermedad y en un estudio fue del 56% (16). Esta complicación electrolítica se ha asociado al desarrollo de uremia, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia, hipomagnesemia y tratamiento antibiótico y glucocorticoide (1, 16-18), además de producción ectópica de calcitonina (19), y disminución de la secreción de paratohormona (16). Se cree que la hipocalcemia sea secundaria a hiperfosfatemia, resultante de liberación de fósforo después de lisis celular por la iniciación de la quimioterapia. Cuando el producto de las concentraciones fosfato-calcio en suero excede de 60mg/100 ml, se precipitan los cristales de fosfato de calcio en los vasos finos y en los túbulos renales, lo cual puede tener dos consecuencias graves: lesión tisular e hipocalcemia (5). También se ha visto hipocalcemia en sepsis gramnegativa, y puede ser un factor etiológico en algunos casos (1).

La hipercalcemia es una complicación rara de los cánceres en niños, aunque se ha reconocido con mayor frecuencia, sobre todo en leucemia linfoblástica aguda (1,20). Se han propuesto varias teorías para explicar el desarrollo de hipercalcemia en niños

leucémicos, aunque en pocas instancias se ha encontrado una explicación satisfactoria. Se ha sugerido que la infiltración de células leucémicas a las paratiroides provoca un exceso de liberación de parathormona (PTH), con un consiguiente aumento en el recambio de calcio óseo (1,21).

La mayoría de las veces la hipercalcemia es producto de absorción ósea excesiva. La homeostasis normal de calcio es mantenida por un balance entre el depósito y reabsorción de hueso. Esta última es estimulada por PTH, prostaglandina E2, factores de crecimiento polipéptidos, factor activador de osteoclastos, que se derivan de fagocito mononucleares (22). La hipercalcemia de los pacientes leucémicos está mediada por estos mismos factores, y el tumor mismo puede ser el origen (23). La producción ectópica de parathormona es una causa rara de hipercalcemia (4,20,21,24,25). Se ha encontrado que algunos pacientes leucémicos secretan unas sustancias que se unen al receptor de parathormona y funcionan como parathormona. Estas sustancias son inmunológicamente distintas de la parathormona normal, y se conocen como sustancias parecidas a la PTH (1,21,23,24). Muchos autores creen que la hipercalcemia se debe a infiltración ósea por células leucémicas (1,5,21). Muchos pacientes leucémicos con hipercalcemia tienen radiografías del esqueleto anormales; sin embargo, la incidencia de cambios esqueléticos en leucemia puede ser hasta de 30%, haciendo la relación causa-efecto difícil. El factor activador de osteoclastos se produce por linfocitos activados antígenicamente, y actúa localmente al inducir reabsorción de hueso y requiere

contacto cercano con el hueso. Este factor se ha asociado con hipercalcemia en pacientes con mieloma múltiple o linfoma de Burkitt, pero no en leucemia aguda. Algunas leucemias secretan factores estimulantes de colonias que tienen propiedades de reabsorber hueso y pueden causar hipercalcemia (26).

d) Fósforo. La mayoría de alteraciones de los niveles de fósforo sérico se han asociado con niveles anormales de calcio sérico (1). La hiperfosfatemia se suele derivar de la lisis rápida de células leucémicas después de la iniciación de la quimioterapia. Se ha encontrado que 18% de 123 casos de leucemia con función renal normal tenían hiperfosfatemia que se cree está relacionada a osteolisis rápida (1). Los linfoblastos tienen una concentración de fósforo cuatro veces mayor que los linfocitos normales. El organismo elimina fósforo solo por filtración glomerular, razón por la cual la insuficiencia renal grave también puede hacer que aumente el fósforo en el suero (5).

Se han reportado dos casos de pacientes leucémicos con hipofosfatemia, que desarrollaron hiperfosfatemia con un aumento en la excreción urinaria de fósforo después de la administración de terapia citotóxica, y se postula que la toma de fósforo por los blastos llevó a la hipofosfatemia, y posteriormente a hiperfosfatemia después de la lisis celular. (1)

e) Magnesio. Es difícil hacer conclusiones acerca de la significancia de los niveles séricos de magnesio en leucemia. Los niveles séricos de magnesio dependen del estado nutricional, de la terapia medicamentosa, y del tipo de leucemia. Se ha observado un

aumento significativo en los niveles de magnesio en 22 pacientes con leucemia durante tratamiento, que sugieren que el magnesio, el segundo catión intracelular más importante, estaba siendo liberado de las células malignas dañadas (1), y además se ha visto hipermagnesemia en niños con leucemia aguda en recaída. En la leucemia aguda de la infancia, se ha observado hipomagnesemia en relación con hipocalcemia hasta en 50% de pacientes (16), y también se ha reportado en leucemia aguda en recaída.

f) Acido úrico. La hiperuricemia se encuentra comúnmente en situaciones de incremento marcado en el número de células y en su destrucción, como en los procesos mieloproliferativos (5). El ácido úrico es producido por la degradación de purinas liberadas por los núcleos fragmentados en las células tumorales y si no se corrige el problema, la precipitación progresiva de los cristales en la porción distal de los túbulos puede ocasionar uropatía obstructiva que produce oliguria e hiperazoemia. Ocasionalmente, la hiperuricemia y la insuficiencia renal aguda anteceden la presencia de neoplasias hematológicas en niños que no tienen evidencia clínica de malignidad (33), aunque la nefropatía por uratos ocurre más comúnmente después del inicio de la quimioterapia. (34)

Se ha demostrado que a mayor edad (10.4 + 5.4 años) se correlaciona con el desarrollo de insuficiencia renal en niños con leucemia linfoblástica aguda, lo que se puede deber a la disminución progresiva en la depuración de ácido úrico que acompaña al aumento de edad en la niñez. (35)

Todos los problemas descritos son reversibles si se reconocen y tratan adecuadamente, pero si el tratamiento no es oportuno y apropiado conllevan a consecuencias más graves.

MATERIAL Y METODOS:

Este estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual es un centro hospitalario de tercer nivel de atención, que maneja pacientes cautivos, con un área de influencia que comprende la zona centro del Distrito Federal y el Sureste de la República Mexicana.

Se realizó un estudio de tipo cohorte observacional, en el que se incluyeron 13 pacientes con diagnóstico de certeza de leucemia linfoblástica aguda (LLA), que ingresaron de primera vez al servicio de Hematología del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI y que no hubieran recibido ningún tratamiento previo de quimioterapia (QT) de inducción de remisión.

Para este estudio, se estableció el diagnóstico de LLA en todo paciente en quien se encontraran más de 30% de linfoblastos en la biopsia de médula ósea, pudiéndose o no acompañar de datos clínicos como palidez, petequias, equimosis, fatiga, fiebre, dolor óseo y que a la exploración física se hubiera encontrado o no hepatoesplenomegalia y/o linfadenopatía y que en los estudios de laboratorio se hubiera encontrado trombocitopenia, con hemoglobina normal o baja y leucocitos bajos, normales o elevados. (27)

La LLA se definió como de riesgo alto si la edad del paciente al momento del diagnóstico fué de menos de 2 años o más de 10 y si la cuenta de leucocitos fué de más de 25,000/mm³, o si había presencia de masa mediastinal, infiltración al sistema nervioso central o infiltración a testículos; se definió como de riesgo

bajo si la edad al momento del diagnóstico fué de entre 2 y 10 años y si la cuenta de leucocitos fué de menos de 25,000/mm³, en ausencia de masa mediastinal, infiltración al sistema nervioso central o a testículos.

El estudio se llevó a cabo de la siguiente manera: el día previo al inicio del tratamiento de inducción de remisión se colectó orina de 24 horas con la técnica habitual; al concluir el periodo de colección se obtuvieron muestras de sangre. Las determinaciones de laboratorio que se realizaron en las muestras de sangre y orina se detallan en el anexo 1.

Posteriormente, se colectará orina de 24 horas el día 2 y 6 posteriores al inicio de la QT, y esos mismos días se obtuvieron muestras de sangre. Las determinaciones de laboratorio que se realizaron en las muestras de sangre y orina se detallan en el anexo 1.

Para fines de este trabajo, se definieron como "normales" los valores de electrolitos que se anexan en el Apéndice 1. (28)

La determinación de sodio y potasio séricos se hizo con un equipo de ión selectivo Ciba Corning 614, según la técnica habitual. (29)

La determinación de calcio, fósforo, magnesio y ácido úrico se hizo con un equipo automatizado Express 550, Ciba Corning, según la técnica habitual. (30,32)

Para comparar las alteraciones electrolíticas (séricas y urinarias) entre el grupo de LLA de riesgo habitual y el de riesgo alto se utilizó la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS:

De los 13 pacientes que ingresaron al estudio, 8 pertenecieron al sexo femenino (61%) y 5 al masculino (39%). Nueve pacientes reunieron el criterio pronóstico de LLA de riesgo habitual (69%) y 4 pacientes el de LLA de alto riesgo (31%).

Los resultados de las determinaciones séricas de electrolitos antes de la QT y a los 2 y 6 días posteriores al inicio de la misma se muestran en los cuadros 1 y 2. Los valores de referencia de estas determinaciones se encuentran en el Apéndice 1.

CUADRO 1.
Alteraciones Electrolyticas en LLA de Alto Riesgo

No.	Na	K	Ca	alb	P	Mg	áci	urea	cre
	mEq/L	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl	Uri mg/dl	mg/dl	at.
1 basal	138	4.9	9.0	3.7	5.3	2.1	4.6	36.7	0.4
F 2posQT	137	4.3	10	3.9	↓4.8	↓1.7	5.4	44.9↑	0.4
1a5m 6postQt	138	4.5	9.6	3.8	↓4.3	2.1	6.6	22.7	0.4
4 basal	133	4.0	8.0↓	4.3	↑6.2	2.0	3.4↓	21	0.5
M 2 posQt	134	4.1	8.5↓	3.6	↓3.9	↓1.6	7.3	46.3↑	0.4↓
6a 6 postQt	120↓	3.9	8.6↓	3.6	↓3.6	↓1.4	4.2	27.4	0.5
5 basal	135	4.1	8.4↓		3.7	1.6	4.6	16.3	0.4↓
M 2 postQT	135	3.4↓	9.2		↑4.2		4.7	21.1	0.6
14a 6 postQT	142	3.8	8.6↓	3.9	↑4.3	1.7	3.1↓	32.1	0.5
6 basal	140	3.7	7.6↓	3.7	↓3.0	↓1.4	5.9	31.8	
M 2 posQt	132↓	3.0↓	7.4↓		↓2.2	↓1.7	1.9↓	29	0.9
10a 6 posQt	134	3.4↓	9.0	3.5	↓1.4	1.8	4.5	21.2	1.4↑
									0.5

F: Femenino	M: Masculino	a: años	m: meses
-------------	--------------	---------	----------

CUADRO 2.

ALTERACIONES ELECTROLITICAS EN LLA DE RIESGO HABITUAL

No.		Na	K	Ca	Alb	P	Mg	Ac	Urea	Cre
		mEq/L	mg/dl	mg/dl	g/dl	mg/dl	mg/dl	Ur mg/dl	mg/dl	at.
2	Basa1	142	3.6↓	7.2↓	2.9↓	4.9↓	1.6↓	4.3	16.2	0.4
	F 2 posQT	142	3.7	8.5↓		4.0↓	1.5↓	2.6	13.3	0.3↓
	4a4m 6posQT	136	4.1	9.2		4.6↓	1.9		21.6	0.4
3	Basa1	135	4.3	8.7	3.2	5.0		3.2	51.6↑	0.6
	F 2 PosQT	126↓	3.6	8.2↓	3.4	4.6↓	1.5↓	2.8	19.1	0.5
	6a11m 6posQT	133	3.8	9.5	3.6	3.5↓	1.3↓	4.7	18.7	0.4↓
7	Basa1	134	4.1	10.6	4.3	5.8	2.0	7.3↑	43.6↑	0.7
	F 2 posQT	136	3.9	8.3↓	3.1	4.0↓	1.9	2.7	24.8	0.3↓
	6a10m 6posQT	132↓	4.0	9.2	3.5	3.7↓	1.9	5.5	36.5↑	0.3↓
8	Basa1	134	3.9	8.3↓	3.6↓	3.7↓	2.0	6.4	39.5	0.7
	F 2 posQT	143	3.7	8.3↓		4.0↓	1.9	7.5↑		
	4a5m 6posQT	138	3.9	9.6	3.8	4.0↓	1.8	2.2	31.6	0.6
9	Basa1	136	3.4↓	7.7↓	3.4↓	4.9↓	1.5↓	4.0	30	0.5
	F 2 posQT	141	3.7	10.3	3.3↓	3.2↓	1.8	3.5	15.6	0.5
	2a8m 6posQT	138	4.0	9.5	3.7↓	4.5↓	2.5	2.8	35.9	0.3↓

No.		Na	K	Ca	Alb	P	Mg	Ac Ur	Urea	Cre at.	
		mEq/L		mg/dl	g/dl	mg/dl		mg/dl			
10	Basal	138	3.8	9.9	4.1	5.1	1.7↓	4.3	15.5	0.4	
F	2 posQT	137	3.7	9.8	3.9	5.6	2.2	3.9	25	0.3↓	
5a	6 posQT	137	3.6↓	8.4↓	3.9	5.7	2.1	3.8	17.6	0.3↓	
11	Basal	135	4.3	9.7	3.7	5.8	1.7	6.6	48.9↑	0.6	
M	2 posQT	138	2.9↓	7.9↓	2.6↓	4.7↓	0.9↓	3.2↓	27.3	0.4↓	
6a3m	6posQT	139	4.4	10.1	4.4	4.7↓	2.0	4.4	35.2↑	0.3↓	
12	Basal	138	4.5	9.4	3.5	5.9	1.9	3.2	35↑	0.7	
F	2 posQT	140	3.8	9.7	3.4	5.3	1.7	4.5	20	0.6	
9a	6 posQt	138	4.2	9.5	3.9	5.3	1.8	6.8↑	55↑	0.7	
13	Basal	130↓	4.6	8.0↓	3.2↓	4.4↓	1.9	7.7	21.4	0.6	
M	2posQT	130↓	4.7	7.9↓	2.9↓	5.2	2.2	6.6	18.3	0.4	
3a5m	6posQT	128↓	3.8	9.6	3.2↓	4.2↓	2.4	5.8	22	0.6	
F: Femenino		M: Masculino			a: años			m: meses			

Como podemos observar, las alteraciones más frecuentes y persistentes fueron: hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, tanto en el grupo de LLA de alto riesgo como en el de riesgo habitual.

Como se observa en el cuadro 3, en relación a las alteraciones en los pacientes de alto riesgo, tres pacientes presentaron hipocalcemia antes del inicio de la QT, persistiendo con dicha alteración en el segundo día posQT 2 pacientes y continuó siendo persistente dicha alteración en el sexto día de la QT también en 2 pacientes. En relación a los niveles séricos de fósforo, se observó hipofosfatemia en un paciente antes del inicio de la QT y en 3 pacientes en el segundo y sexto día de la QT. Se observó hipomagnesemia en un solo paciente antes del inicio de la QT, en 3 en el segundo día posQT. La excreción urinaria de calcio y magnesio en orina de 24 horas fué normal en todos los pacientes y sólo se detectó incremento en la excreción urinaria de fósforo en el segundo día posQT en un paciente. (cuadro 4)

En relación a los niveles séricos de sodio y potasio (cuadro 1), se observó hiponatremia en 2 pacientes durante la QT y en ninguno antes del inicio de la QT. Igualmente los niveles séricos de potasio se mantuvieron normales antes del inicio de la QT y disminuyeron en 2 pacientes en el segundo día de la QT y en uno en el sexto día. No se calculó la fracción excretada de sodio y potasio debido a que ninguno de los pacientes cursó con insuficiencia renal aguda.

Ninguno de los pacientes de alto riesgo presentó hiperuricemia

antes ni durante la QT.

Al comparar los resultados de los niveles séricos de calcio, fósforo y magnesio tomados antes del inicio de la QT con las determinaciones a los 2 y 6 días posteriores al inicio de la misma, no se observó diferencia estadística significativa usando la prueba exacta de Fisher.

Todos los pacientes cursaron con niveles séricos de albúmina normales. La urea se encontró elevada en 2 pacientes en el segundo día posQT. La creatinina estuvo baja en 1 paciente antes de la QT, en otro en el segundo día posQT y se encontró ligeramente elevada en otro paciente en el segundo día posQT. La depuración de creatinina fué normal en todos los pacientes.

CUADRO 3.

ALTERACIONES DE CALCIO, FOSFORO Y MAGNESIO EN
NIÑOS CON LLA DE ALTO RIESGO

No. Caso	preQT			2 posQT			6 posQT		
	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg
	mg/dl			mg/dl			mg/dl		
1	9	5.3	2.1	10	4.8 ↓	1.7 ↓	9.6	4.3	2.1
4	↓8	6.2	2.0	8.5 ↓	3.9 ↓	1.6 ↓	9.6 ↓	3.0 ↓	1.4 ↓
5	↓8.4	3.7	1.6	9.2	4.2		8.6 ↓	4.3	1.7
6	↓7.6	3.0 ↓	1.4 ↓	7.4 ↓	2.2 ↓	1.7	9.0	1.4 ↓	1.0

En el grupo de riesgo habitual (cuadro 5), observamos que las principales alteraciones electrolíticas se limitan prácticamente a 4 pacientes, en los que se encontró hipocalcemia en los 4 antes del inicio de la QT, persistiendo en 3 de ellos en el segundo día de la QT y se normalizó en todos en el sexto día de la QT. Igualmente el fósforo se encontró bajo en los 4 pacientes mencionados antes del inicio de la QT y persistió por debajo de los niveles séricos normales en 3 pacientes en el segundo día de la QT y en todos en el día 6 de la QT. Sólo 2 pacientes presentaron hipomagnesemia antes del inicio de la QT, normalizándose dichos niveles en uno en el segundo día de la QT y en todos en el sexto día de la QT.

La excreción urinaria de calcio (cuadro 4) estuvo elevada antes del inicio de la QT en 3 pacientes, persistiendo elevada en el segundo día de la QT en uno, y normalizándose en los otros dos, y apareciendo elevada en el sexto día de la QT en 1 paciente. Asimismo, la excreción urinaria de fósforo se encontró elevada antes del inicio de la QT en 3 pacientes y en el segundo día de QT se observó elevada en 4 pacientes, continuando elevada en el sexto día de QT en 3 pacientes. La excreción urinaria de magnesio basal estuvo aumentada en 1 paciente y en el segundo día de QT en 3 pacientes, persistiendo elevada en el sexto día de QT en 2 pacientes.

CUADRO 4.
EXCRECION URINARIA DE CALCIO, FOSFORO Y
MAGNESIO EN ORINA DE 24 HORAS

N No. caso	preQT			2 posQT			6 posQT		
	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg
	mg/k/día			mg/k/día			mg/k/día		
4 AR					69.4↑				
3 RH	5.4↑								
7 RH					59.3↑	3.9↑	7.9↑	54.3↑	3.4↑
8 RH	6.1↑	42.7↑							
9 RH								30.5↑	3.6↑
11 RH		33.5↑			55.3↑	19↑		24.4↑	
12 RH	17↑	34.2↑	3.5↑	5.7↑	21.7↑				
13 RH					44.5↑	15↑			

En relación a las alteraciones de sodio y potasio, se observó hiponatremia en 2 pacientes, en uno al segundo día de la QT y en otro al sexto día de la QT. Los niveles séricos de potasio estuvieron bajos en 2 pacientes antes del inicio de la QT, continuando bajos en 1 paciente en el segundo día de la y en el sexto día de QT en otro paciente. Asimismo, no se calculó la fracción excretada de sodio y potasio ya que ninguno de los pacientes presentó insuficiencia renal aguda.

Un paciente presentó hiperuricemia antes del inicio de la QT, otro en el segundo día de la QT y un tercero al sexto día de la QT. La urea se encontró elevada en 4 pacientes antes del inicio de la QT y en 3 de ellos persistió elevada hasta el sexto día de la QT. Ninguno de estos pacientes cursó con creatinina elevada. La depuración de creatinina fué normal en todos los pacientes.

La albúmina sérica estuvo disminuída en 4 pacientes.

A pesar de que los niveles séricos de calcio se normalizaron en todos los pacientes en el sexto día de la QT no se encontró diferencia estadística significativa al comparar los niveles obtenidos antes del inicio de la QT. Tampoco se encontró diferencia significativa en relación a los niveles de fósforo y magnesio.

CUADRO 5

ALTERACIONES DEL CALCIO, FOSFORO Y MAGNESIO EN 4 NIÑOS CON
LLA DE RIESGO HABITUAL

No. Caso	PreQT			2 postQT			6 PosQT		
	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg	Ca	P	Mg
	mg/dl			mg/dl			mg/dl		
2	7.2	4.9	1.6	8.5	4.0	1.5	9.2	4.6	1.9
8	8.3	3.7	2.0	8.3	4.0	1.9	9.6	4.0	1.8
9	7.7	4.9	1.5	10.3	3.2	1.8	9.5	4.5	2.5
13	8.0	4.4	1.9	7.9	5.2	2.2	9.6	4.2	2.4

DISCUSION:

La hipocalcemia fué la alteración electrolítica más frecuente ya que se observó en 7 pacientes (54%), como está informado en la literatura en relación a LLA (16). Esta alteración estuvo presente antes del inicio de la QT en 4 de los 9 pacientes de riesgo habitual y en 3 de los 4 pacientes de alto riesgo. Al correlacionar hipocalcemia con albúmina sérica observamos que ésta se encontró por debajo de los niveles normales en los 4 pacientes de riesgo habitual en tanto que ninguno de los pacientes con hipocalcemia en el grupo de alto riesgo cursó con albúmina sérica baja, lo que podría traducir desnutrición en el grupo de riesgo habitual.

Los niveles de calcio se normalizaron en 1 de los 3 pacientes del grupo de alto riesgo en el sexto día de la QT y esto se debió a que fueron corregidos mediante tratamiento específico durante la QT, sin embargo persistieron bajos en los otros 2 pacientes a pesar de dicho tratamiento específico. Los niveles séricos de calcio se normalizaron en todos los pacientes del grupo de riesgo habitual que cursaron con hipocalcemia antes del inicio de la QT. Pensamos que esto es debido a tratamiento específico. Hay que hacer mención que de los pacientes que presentaron hipocalcemia del grupo de alto riesgo, ninguno tuvo excreción urinaria aumentada de calcio. Asimismo, de los pacientes de riesgo habitual que tuvieron excreción urinaria aumentada de calcio, sólo el paciente número 8 tuvo disminución del calcio sérico en la determinación previa al

inicio de la QT, con lo que podemos descartar un incremento en la excreción renal de calcio como causa de la hipocalcemia, por lo que pensamos que ésta sea secundaria a otros mecanismos como producción ectópica de calcitonina (19), disminución de paratohormona (16), o algún otro mecanismo no estudiado en esta investigación.

Como está informado en la literatura (16,17), la hipomagnesemia es una alteración frecuente en la LLA del niño y se encuentra relacionada a la hipocalcemia, como hemos observado en nuestros casos, ya que estuvo presente en 5 de los 13 pacientes (2 en el grupo de riesgo habitual y 3 en el grupo de alto riesgo) antes de la QT, y se normalizó en todos los pacientes de riesgo habitual, persistiendo bajo en un paciente de alto riesgo al sexto día de la QT, lo cual va en relación con lo informado por la literatura (16).

Al contrario de lo que ocurre en el metabolismo del fósforo en relación al calcio, los mismos pacientes que cursaron con hipocalcemia presentaron hipofosfatemia antes del inicio de la QT en el grupo de riesgo habitual, y solamente uno de los pacientes del grupo de alto riesgo cursó con hiperfosfatemia. Al determinar la excreción urinaria de estos electrolitos en orina de 24 horas, se encontró que la hipofosfatemia correlaciona con la excreción urinaria aumentada de fósforo, excepto en el paciente 12, lo cual pudiera explicar la causa de la hipofosfatemia, ya que la única vía de eliminación del fósforo del organismo es por filtración glomerular (1,5). Lo contrario sucede con el magnesio, ya que de todos los pacientes que presentaron hipomagnesemia, el único que

presentó excreción urinaria aumentada de magnesio fué el paciente 11 en el segundo día de QT.

La hipofosfatemia no constituye una alteración electrolítica frecuente en los pacientes con LLA de acuerdo a lo informado en la literatura (1,5), sin embargo esta alteración estuvo presente en más de la mitad de los pacientes estudiados y persistió sin alcanzar los niveles normales en el segundo y sexto día posQT en prácticamente todos los pacientes que presentaron dicha alteración antes del inicio de la QT independientemente del grupo de riesgo.

Al tratar de buscar diferencia estadística significativa en las alteraciones del calcio, fósforo y magnesio en los dos grupos, no encontramos ninguna diferencia debido al tamaño de la muestra, sin embargo parece ser que las alteraciones son más frecuentes y persistentes en el grupo de alto riesgo, por lo que este estudio no se da por terminado y el protocolo seguirá hasta completar el tamaño de la muestra.

BIBLIOGRAFIA:

1. O'Regan S, Carson S, Chesney R. and Drummond K. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of leukemia. *Blood* 1977; 49: 345-53.
2. Mir M and Delamore I. Metabolic disturbances in acute myeloid leukemia. *Br J. Hematol* 1978; 40: 79.
3. Mir M and Delamore I. Hiponatraemia syndrome in acute myeloid leukemia. *KLBr Med J* 1974; 1: 52'55.
4. Urushizaki I. Palliative therapy in cancer. Palliation of the symptoms from a malignant tumor. *Gan To Kagayu Ryoho* 1990; 17: 1525-35.
5. Lange B, D'Angio G, Ross A, O'Neill J and Packer R. Oncologic Emergencies. En: Pizzo P y Poplack D (Eds.). *Pediatric Oncology*. Philadelphia, Lippincott, 1989: 816-19.
6. Suskind R, Brusilow S and Zehr J. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone produced by vincristine toxicity (with bioassay of ADH level). *J Pediatr* 1972; 81: 90-92.
7. Pickering T and Catovsky D. Hipokalaemia and raised lysozyme levels in acute myeloid leukaemia. *Q.J. Med* 1973; 42: 677-82.
8. Muggia F, Heinemann H, Farhangi M. and Osserman E. Lysozymuria and renal tubular dysfunction in monocytic and myelomonocytic leukemia. *Am j Med* 1969; 47: 351-65.
9. Mir M, Lodha S. Lysozyme and hypokalaemia. *Postgrad Med J* 1981; 57: 156'58.

10. Perry M, Bauer J and Farhangi M. Hypokalemia in acute myelogenous leukemia. South Med J 1983; 76: 958-61.
11. Longo D. Hypokalemia in leukemia. Blood 1977; 50: 749-52.
12. Adams P, Woodhouse K, Adela M and Parnham A. Exaggerated hypokalaemia in acute myeloid leukaemia. Br Med J 1981; 282: 1034-35.
13. Fennelly J, Smyth H and Muldowney F. Extreme hyperkalaemia due to rapid lysis of leukaemic cells. Lancet 1974; 1: 27.
14. DeFronzo R, Bia M and Smith D. Clinical disorders of hyperkalemia. Ann Rev Med 1982; 33: 521-24.
15. Nanji A. Unnecessary treatment of hyperkalemia in a patient with chronic granulocytic leukemia. Can Med Assoc J 1983; 129: 1180.
16. Atkinson S, Fraher L, Gundberg C, Andrew M, Pal M and Barr R. Mineral homeostasis and bone mass in children treated for acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1989; 114: 793-800.
17. Jaffe N, Kim B and Vawter G. Hypocalcemia A complication of childhood leukemia. Cancer 1972; 29: 392-98.
18. Zusman J, Brown D, and Nesbist M. Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. N Eng J Med 1973; 289: 1335-40.
19. Rico H, Díaz J, Krsnick I, Bordiu E y Peñalver M.

- Hipocalcemia e hipercalcitoninemia en leucemia. *Anales de Medicina Interna (Madrid)* 1986; 11: 448-49.
20. Laffan M, Talavera J and Catovsky D. Hypercalcaemia in T cell acute lymphoblastic leukaemia: report of two cases. *J Clin Pathol* 1986; 39: 1143-1146.
 21. Pomeranz A, Nagler A, Abrahamov A, Schimmel M and Drukker A. Hypercalcemia in acute lymphatic leukemia. *Int J Ped Nephrol* 1986; 7: 217-20.
 22. Raisz L and Kream B. Regulation of bone formation. *N Eng J Med* 1983; 309: 29-35.
 23. Mundy G, Ibbotson K, D'Souza S, Simpson E, Jacobs J and Martin T. The hypercalcemia of cancer. *N Eng J Med* 1984; 310: 1718-27.
 24. Ramsay N, Brown D, Nesbit M, Coccia P, Krivit W and Krutzik S. Autonomous production of parathyroid hormone by lymphoblastic leukemia cells in culture. *J Pediatr* 1979; 94: 623-25.
 25. Jayaraman J and David R. Hypercalcemia as a presenting manifestation of leukemia: evidence of excess PTH secretion. *J Pediatr* 1977; 90: 609-10.
 26. Mundy G, Raisz L, Cooper R, Schechter G and Salmon S. Bone-reabsorbing activity in supernatants from lymphoid cell lines. *N Eng J Med* 1974; 290: 867-71.
 27. Poplack and Reaman G. Leucemia linfoblástica aguda en la infancia. *Clin Ped Nort Am* 1988; 4: 977-1009.
 28. Valores de referencia del laboratorio clínico, Hospital

de Pediatría CMN IMSS, 1985.

29. Tog Andersen N., Wemberly P, Thode J and Siggaard Andersen O. Determination of sodium and potassium with ion selective electrodes. Clin Chem 1984; 30: 433.
30. Walmsley T and Fowler R. Optimum use of 8-hydroxyquinoline in plasma calcium determination. Clin Chem 1981; 27: 1782.
31. Balón M y Fernández C. Direct determination of phosphorous in serum with a single reagent. Clin Chem 1983; 29: 372.
32. Weatherburn M and Tratman R. Serum magnesium methodology an assessment based on application of a reference method. Clin Chem 1980; 26: 1022.
33. Yolken R y Miller D. Hyperuricemia and renal failure presenting manifestations of occult hematologic malignancies. J Pediatr 1976; 89: 775-779.
34. Jones D, Strapleton B, Kalwinsky D y cols. Renal dysfunction and hyperuricemia at presentation and relapse of acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol 1990; 18: 283-286.
35. Andreoli S, Clark J, McGuire W, Bergstein J. Purine Excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol. J Pediatr 1986; 109: 292-298.

AGRADECIMIENTOS:

Queremos agradecer a la QFB Silvia Díaz Besunssen y al laboratorista Alejandro Gaona Elías por la realización de los estudios de laboratorio.

Por otra parte, nuestro agradecimiento a los médicos del servicio de Hematología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, sin cuya valiosa colaboración no hubiéramos podido realizar esta investigación.

Además al Dr. Luis Velázquez Jones por su asesoría en la interpretación de los electrolitos urinarios y las pruebas de función renal.

Y por último, el agradecimiento más importante a los niños que hicieron posible esta investigación, y esperamos que al finalizarse ésta, los resultados sirvan para evitar o tratar las alteraciones electrolíticas que surgen con el tratamiento de inducción de remisión.

ANEXO 1

Nombre del paciente:

Edad:

Sexo:

Cama:

No. de afiliación:

Fecha de ingreso:

Diagnóstico:

No. progresivo para el estudio:

Determinación	Valor basal	Día 2 postQT	día 6 postQT
En suero:			
Sodio			
Potasio			
Calcio ionizado			
Calcio sérico			
Albúmina sérica			
Fósforo			
Magnesio			
Acido úrico			
Urea			
Creatinina			
BH			
Plaquetas			

En orina de 24 hrs Sodio Potasio Calcio Fósforo Magnesio Creatinina Acido úrico			
---	--	--	--

Se calculará	Basal	día 2 postQT	día 6 postQT
FENa			
FEK			
Ca/Cr			
tmP			
FEca			
FEP			
FEMg			

APENDICE I.

SODIO

72 horas	132 - 147 mEq/L
Lactantes	133 - 146 mEq/L
Escolares	133 - 147 mEq/L

Adolescentes

Hombres	133 - 147 mEq/L
Mujeres	133 - 146 mEq/L

POTASIO

72 horas	3.1 - 6.8 mEq/L
Lactantes	4.13 - 6.0 mEq/L
Pre-escolares	3.7 - 5.6 mEq/L

Escolares

Hombres	3.5 - 5.5 mEq/L
Mujeres	3.5 - 5.6 mEq/L

Adolescentes

Hombres	3.8 - 6.5 mEq/L
Mujeres	3.39 - 5.92 mEq/L

CALCIO TOTAL

72 horas	4.7 - 7.3 mg/dl
Lactantes	8.71 - 12.4 mg/dl

Pre-escolares 9.0 - 11.1 mg/dl

Escolares

Hombres 8.7 - 11.5 mg/dl

Mujeres 8.7 - 11.3 mg/dl

Adolescentes

Hombres 9.3 - 11.0 mg/dl

Mujeres 8.9 - 11.0 mg/dl

CALCIO IONICO 1.13 - 1.32 mmol/L

FOSFORO

1 año 4.0 - 7.0 mg/dl

1 a 12 años 5.0 - 6.0 mg/dl

más de 12 años 3.0 - 4.0 mg/dl

MAGNESIO

72 horas 1.7 - 2.2 mg/dl

Lactantes 1.81 - 2.7 mg/dl

Pre-escolares 1.81 - 2.61 mg/dl

Escolares

Hombres 1.8 - 2.3 mg/dl

Mujeres 1.7 - 2.4 mg/dl

Adolescentes

Hombres 1.65 - 2.39 mg/dl

Mujeres 1.6 - 2.4 mg/dl

ACIDO URICO

72 horas 2.0 - 6.9 mg/dl

Lactantes 1.98 - 7.38 mg/dl

Pre-escolares

Hombres 2.10 - 7.86 mg/dl

Mujeres 1.26 - 6.48 mg/dl

Escolares

Hombres 3.5 - 7.5 mg/dl

Mujeres 2.10 - 5.7 mg/dl

Adolescentes

Hombres 3.4 - 7.0 mg/dl

Mujeres 2.4 - 5.7 mg/dl

ALBUMINA

72 horas 3.0 - 4.15 mg/dl

Lactantes 2.9 - 4.4 g/dl

Pre-escolares 3.8 - 4.63 g/dl

Escolares 3.0 - 5.4 g/dl

Adolescentes 2.95 - 5.29 g/dl

UREA

72 horas	12.5 - 30 mg/dl
Lactantes	13.5 - 42.8 mg/dl
Pre-escolares	13.0 - 31.5 mg/dl
Escolares	13.0 - 31.5 mg/dl
Adolescentes	14.0 - 37.4 mg/dl

CREATININA

72 horas	0.5 - 1.4 mg/dl
Lactantes	0.4 - 0.6 mg/dl
Pre-escolares	0.4 - 0.8 mg/dl
Escolares	0.5 - 1.0 mg/dl
Adolescentes	0.5 - 1.2 mg/dl

ORINA

SODIO	80 - 180 mEq/24 h
POTASIO	40 - 80 mEq/24 h
CALCIO	menos de 5 mg/día
MAGNESIO	menos de 3.2 mg/k/día
FOSFORO	menos de 20 mg/k/día
CREATININA	hasta 250 mg/24 h ó 5.15 mg/k/día