



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”**

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**“VALOR PREDICTIVO PRONÓSTICO DE LOS NIVELES SÉRICOS DE β 2
MICROGLOBULINA, PARA EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE LISIS
TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA”**

**MODALIDAD DE GRADUACIÓN TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRÍA EN
CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA

DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA

TUTORES

**DR. MARIO ENRIQUE RENDÓN MACÍAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

México D.F. Mayo 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.....	3
• Introducción.....	4
• Objetivos.....	13
• Justificación.....	14
• Hipótesis.....	15
• Metodología.....	16
• Aspectos éticos.....	22
• Estadística.....	23
• Resultados.....	26
• Discusión.....	38
• Conclusiones.....	43
• Bibliografía.....	44

“Valor predictivo pronóstico de los niveles séricos de β 2 microglobulina, para el desarrollo del síndrome de lisis tumoral en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda”

Reyes Zepeda Nancy*, Rendón Macías Mario**, De Diego Flores Chapa José*.

* Servicio de Hematología Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

** Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS.

RESUMEN

Introducción. La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica, la supervivencia global ha mejorado en las últimas décadas, sin embargo la morbilidad al inicio del tratamiento como el desarrollo del síndrome de lisis tumoral (SLT) puede ocasionar retraso en la aplicación de la quimioterapia y por tanto incrementar el riesgo de recaída y afectar la función renal entre otras.

Objetivos. Determinar el valor predictivo de la β 2 microglobulina para el desarrollo del SLT.

Material y Métodos. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA *de novo*, se tomaron niveles de β 2 microglobulina basales y determinaciones de potasio, calcio, fósforo, ácido úrico para determinar la presencia o no de SLT. Posteriormente se realizó el análisis para conocer si los leucocitos, el nivel de deshidrogenasa láctica (DHL) y el nivel de la β 2 microglobulina predicen el desarrollo de SLT.

Resultados. Se incluyeron 107 pacientes, 7 presentaron lisis tumoral espontánea, de los 100 restantes 49 presentaron SLT asociado a quimioterapia, se determinó que los niveles de β 2 microglobulina por encima de 0.34 mg/dl y la DHL por arriba de 2000 u/L predicen el desarrollo del SLT.

Conclusiones. Son necesarias herramientas para poder determinar cuáles pacientes se encuentran en riesgo de desarrollar SLT, para poder implementar medidas como hidratación, uricosúrico, etc. En este caso la β 2 microglobulina mostró tener esta capacidad, aunque son necesarios más estudios.

INTRODUCCIÓN.

Muchas características clínicas y biológicas se han establecido como factores pronósticos de supervivencia en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en población pediátrica, éstos incluyen edad, cuenta leucocitaria al diagnóstico, inmunofenotipo, anomalías cromosómicas y la respuesta a la terapia inicial⁽¹⁷⁾. Éstas características han sido utilizadas para clasificar y estratificar a los pacientes en riesgo bajo, intermedio, alto o muy alto, además de determinar la intensidad del tratamiento necesario⁽¹⁸⁾. La supervivencia global estimada a nivel mundial de los pacientes a 5 años se menciona de un 80% en promedio. Sin embargo, no sólo es la supervivencia a largo plazo, sino la morbilidad que pueden presentar estos pacientes al inicio de la enfermedad un motivo de preocupación, en este caso, el desarrollo del síndrome de lisis tumoral (SLT). Esta condición es una emergencia oncológica relacionada con la destrucción de células tumorales y la liberación de su contenido al torrente sanguíneo; sea por destrucción asociada a la quimioterapia o de forma espontánea. El SLT se caracteriza por alteraciones metabólicas, frecuentemente acompañado de insuficiencia renal, arritmias cardíacas o crisis convulsivas, las cuales pueden poner en riesgo la vida^(4,5). Actualmente la mortalidad asociada al SLT ha disminuido por el mayor conocimiento de su fisiopatología y la disponibilidad de medicamentos eficaces, sin embargo, la presencia de éste puede retrasar la administración de la quimioterapia y causar una disfunción renal transitoria o permanente, por ello es necesario su prevención o predicción temprana.

El síndrome de lisis tumoral se reportó por primera vez en 1929 en pacientes con leucemia crónica. Descrita primero asociada al manejo con quimioterápicos y después también informada de forma espontánea en algunas neoplasias linfoproliferativas. ^(4,5,7)

El SLT ocurre cuando los electrolitos como: el potasio y el fósforo; así como, los ácidos nucleicos y las citoquinas son liberadas durante la lisis celular y los mecanismos de homeostasis del organismo no pueden establecer el equilibrio ⁽⁴⁾. Además, se caracteriza por hiperkalemia, la cual resulta de la liberación del potasio intracelular secundaria a la lisis, cuando es severa ($>7\text{meq/L}$ en sangre) se afectan tanto el músculo cardíaco como el esquelético, causando cambios electrocardiográficos y arritmias, algunas de las cuales pueden ser letales ^(4,9).

La hiperfosfatemia, que es mas importante dada la mayor cantidad de fósforo en las células tumorales con respecto a las normales (4 veces mas), puede causar hipocalcemia secundaria que causa tetania, arritmias y crisis convulsivas. También la hiperfosfatemia puede precipitar cristales de fosfato cálcico y causar daño tisular, principalmente al riñón ^(4,9).

La hipocalcemia es consecuencia de la precipitación de cristales de fosfato cálcico; en forma secundaria puede ocurrir nefrocalcinosis, debido a esta precipitación aguda, lo que puede llevar a un rápido deterioro de la función renal ^(4,9).

Por otro lado, la liberación por la lisis de purinas y ácidos nucleicos, muy elevados en las células neoplásicas dado su alto índice de proliferación, causa hiperuricemia. Condición también asociada a daño renal ^(4,9). En el túbulo colector, por la presencia de un pH ácido en la orina y la gran cantidad de ácido úrico, se alcanza el umbral en el cual este mineral precipita y los cristales producidos obstruirán el flujo de orina ocasionando daño renal. Además, el ácido úrico induce daño renal por mecanismos dependientes de los cristales como son: vasoconstricción renal, déficit en la autorregulación, disminución del flujo renal, oxidación e inflamación ^(4,9).

La insuficiencia renal aguda observada en estos casos es multifactorial, sin embargo, dos son los mecanismos más involucrados: la depleción de volumen y la nefropatía por ácido úrico. Además, la depleción de volumen puede llevar a una insuficiencia prerrenal, ocasionando mayor daño renal e incremento de la concentración de ácido úrico a nivel del riñón. ^(4,9)

Aunque se saben las características que definen al SLT, la definición aceptada ha variado. En 1993 Hande y Garrow establecieron los primeros criterios diagnósticos con algunas limitaciones: solo consideraron pacientes con linfoma no Hodgkin, no se tomaron en cuenta los valores iniciales de los electrolitos y requerían para su establecimiento el esperar hasta el cuarto día posterior al inicio de la quimioterapia ⁽⁴⁾. Por este motivo, Cairo y Bishop modificaron esta clasificación, tal como se presenta a continuación:

Considerando los siguientes niveles:

Ácido úrico	Niveles por arriba de 8 mg/dl o incremento mayor al 25% del basal
Potasio	Niveles por arriba de 6 mEq/L o incremento mayor al 25% del basal
Fósforo	Niveles por arriba de 6.5 mg/dl o incremento mayor al 25% del basal
Calcio	Niveles por debajo de 7 mg/dl o disminución mayor al 25% del basal

Para realizar el diagnóstico deben estar presentes dos o más alteraciones. Así mismo se pueden detectar los mismos desde tres días previos al inicio de la quimioterapia y hasta siete días después del inicio de la misma. ⁽²⁰⁾

Se han descrito algunos factores de riesgo para el desarrollo del SLT. En la LLA, un factor importante es la cuenta leucocitaria alta al diagnóstico, la elevación de la DHL y niveles incrementados de ácido úrico; aunado también a la presencia de hepatoesplenomegalia.

A este respecto, Truong analizó en forma retrospectiva a 328 pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA con la finalidad de determinar cuáles factores influyen en el desarrollo del SLT. Los autores concluyen clasificando de bajo riesgo a la ausencia de esplenomegalia, edad menor de 10 años, sin masa mediastinal y cuenta leucocitaria menor a 20,000/ μ l. Éste criterio demostró tener una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96% para la predicción de SLT ⁽²⁰⁾.

Una limitante de este trabajo fue la falta de registros de valores importantes como el calcio (hipocalcemia) y niveles de DHL al inicio de la enfermedad en el análisis.

Otra limitante fue el incluir a pacientes con diferentes manejos preventivos para esta complicación, lo cual generó una muestra muy heterogénea. ⁽²⁰⁾ A nuestro conocimiento este es el único estudio realizado en pacientes pediátricos.

La base del manejo preventivo del SLT es la hidratación intensiva y el empleo de medicamentos como el uricosúrico (alopurinol) y algunos diuréticos. Su recomendación se apoya en guías basadas en la opinión de expertos y la revisión de la literatura ^(5,19). En general, la hidratación es una medida universalmente aceptada, pero el uso de diuréticos se deja a consideración del médico tratante (acorde al estado clínico del paciente y al flujo urinario). La alcalinización urinaria es una práctica controversial, ya que puede empeorar la precipitación de cristales de fosfato cálcico.

En la actualidad otros fármacos como la rasburicasa, han demostrado ser eficaces en la disminución de los niveles de ácido úrico e incluso en la reducción del desarrollo del SLT, sin embargo es un medicamento no disponible en México.

Con respecto a la vigilancia de esta condición, al momento no hay un acuerdo sobre su frecuencia en la medición de niveles de electrolitos, función renal y ácido úrico. Un aspecto relevante es que una vez establecido el síndrome, el tratamiento es únicamente de soporte.

En países desarrollados con recursos de hemodiálisis y medicamentos como los derivados de la urato oxidasa, (rasburicasa), la mortalidad asociada a este síndrome es baja, sin embargo en países en desarrollo como México se estima que la mortalidad y la morbilidad asociada sea mayor.

La $\beta 2$ microglobulina ($\beta 2m$) es una proteína de 12 kDa, la cual se une al complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH I). Se ha descrito que tiene un doble papel dentro del complejo: como parte estructural y como proteína chaperona con un efecto directo en el plegamiento de la cadena pesada del CMH I, lo cual facilita la interacción de ésta con otras proteínas chaperonas como la calreticulina y la tapasina. Éstas últimas asociadas al procesamiento de antígenos ⁽⁶⁾. En ausencia de la $\beta 2m$ la mayoría de las moléculas del CMH I no se expresan en forma eficiente en la superficie de las células.

Hasta después de la degradación de las moléculas del CMH I, la $\beta 2$ microglobulina se disocia, una vez disociada es filtrada en casi su totalidad por el glomérulo y es reabsorbida por las células de los túbulos proximales ^(8,16). Los niveles séricos de la $\beta 2m$ no son afectados por la edad, sexo o la masa muscular; sin embargo, los niveles se incrementan en enfermedades mieloproliferativas y renales ⁽⁶⁾.

Este incremento en las enfermedades proliferativas ha sido explicado por Tsuda por dos posibles mecanismos: su producción por las células tumorales y/o por las células no tumorales en respuesta al estímulo de interferón gamma incrementado en estos pacientes. ⁽²¹⁾

Por ello, la β_2 m se ha estudiado como un marcador de carga tumoral en diferentes neoplasias y por tanto para tratar de establecer un posible papel pronóstico. Aunque esta asociación no ha sido siempre demostrada.

En un inicio, Melillo con 274 pacientes adultos con diferentes neoplasias, informó una correlación ente el incremento en los niveles de β_2 m y un mal pronóstico para la supervivencia de sus pacientes, en el caso particular enfermos con LLA ⁽¹¹⁾.

Otros estudios posteriores, también asociaron la elevación de los niveles de β_2 microglobulina con menor supervivencia en pacientes con neoplasias hematológicas como el mieloma múltiple (30 vs 67% a 3 años del diagnóstico) ⁽⁶⁾; así como para la leucemia linfocítica crónica (33 vs 55% a 5 años) ⁽¹⁰⁾. Años después también Neumann y colaboradores informaron esta relación, además de encontrar una tendencia a la evolución hacia leucemia mieloide aguda en pacientes con síndrome mielodisplásico ⁽¹⁴⁾.

Para otro tipo de neoplasias, como en la enfermedad de Hodgkin, esta relación aún es controversial. Vassilakopoulos en un estudio con 232 pacientes, no pudo demostrar una correlación entre la elevación de los niveles de β_2 m y la supervivencia de estos pacientes a 7 años; pero si demostró, una asociación entre los niveles elevados de β_2 m y factores de mal pronóstico tales como: edad, estadios avanzados de la enfermedad y la presencia de síntomas B ⁽²²⁾.

Los estudios realizados acerca del valor pronóstico de la β_2m en la leucemia aguda, son escasos. Apostolia, en un estudio retrospectivo con 1180 pacientes adultos con leucemia mieloide aguda, observó que el incremento de los niveles de β_2m se correlacionó con factores de mal pronóstico y por tanto, una disminución de la supervivencia, sin embargo esta relación solo fue demostrada en pacientes mayores de 60 años y no así, en pacientes jóvenes ⁽¹⁾.

En otro informe realizado por Musto y cols, en pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica, los niveles elevados de β_2m correlacionaron con un mal pronóstico para la vida por una menor tasa de respuesta a la quimioterapia e incremento del riesgo para desarrollo de enfermedad en el sistema nervioso central ⁽¹²⁾.

En éste último punto, se han llevado a cabo estudios para determinar la importancia pronóstica de los niveles de β_2m en el líquido cefalorraquídeo para predecir las recaídas a este nivel en pacientes con LLA, sin poder corroborar esta asociación. ^(12,13)

Así como los estudios que intentan establecer la importancia pronóstica de la β_2 microglobulina en leucemias agudas son escasos, los estudios en población pediátrica son aún más limitados.

Bien y colaboradores encontraron en pacientes pediátricos con sarcomas de tejidos blandos que los niveles elevados de $\beta 2m$ no correlacionaron con la respuesta al tratamiento, ni con la supervivencia a cinco años ⁽²⁾. Otro estudio, tampoco demostró utilidad de los niveles de $\beta 2m$ en el líquido cefalorraquídeo, en niños con diferentes neoplasias, para determinar la presencia de enfermedad a este nivel ⁽¹⁵⁾.

Recientemente Blum, publicó un estudio en leucemia linfocítica crónica, donde evalúa factores pronósticos para el desarrollo del SLT en pacientes adultos que recibieron flavopiridol. En este estudio se encontró que: sexo femenino, masa tumoral mayor a 10 cm, leucocitos mayores a 50,000/ μl y el incremento de la $\beta 2$ microglobulina fueron factores asociados a un incremento del riesgo de desarrollar el SLT. Este es el único estudio donde esta asociación entre los niveles de $\beta 2$ microglobulina y la lisis tumoral ha sido demostrada ⁽³⁾.

La $\beta 2$ microglobulina se encuentra incrementada en trastornos proliferativos, por lo que es de esperar se encuentren elevados en pacientes pediátricos con LLA, no existen estudios que demuestren lo anterior, asimismo, sólo existe un estudio que evalúa esta proteína como predictor del desarrollo de lisis tumoral, no en pacientes pediátricos ni en LLA, por lo que sería una herramienta pronóstica útil.

OBJETIVO PRIMARIO

- Establecer si los niveles séricos de $\beta 2$ microglobulina predicen el desarrollo del síndrome de lisis tumoral y su correlación con otros factores ya establecidos: edad (>10 años), cuenta de leucocitos al diagnóstico (>20,000/ μ l), niveles de séricos de deshidrogenasa láctica (>2,000 U/L) y sexo masculino.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Medir los niveles séricos de $\beta 2$ microglobulina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda al diagnóstico.
- Establecer la incidencia del síndrome de lisis tumoral en la población pediátrica con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda del CMN 20 de Noviembre.

JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la población pediátrica, de ahí la importancia de desarrollar terapias con menor morbilidad y mejorar la supervivencia. Ya se han establecido factores pronósticos para clasificar a los pacientes en diferentes categorías de acuerdo al riesgo y en base a esto establecer la intensidad del tratamiento.

Durante la quimioterapia una de las principales complicaciones es el Síndrome de Lisis Tumoral (SLT), aunque se han descrito algunos factores que predicen su desarrollo, no hay un instrumento para catalogar a los pacientes de acuerdo a su riesgo de desarrollar esta complicación; en un país como el nuestro, con escasez de recursos, es necesario el desarrollo de esta herramienta con la finalidad de prevenir esta complicación.

El SLT lleva a un mayor empleo de recursos, aunque existen guías para la prevención del mismo, cada hospital define su protocolo, en caso de contar con un parámetro o varios, para predecir el desarrollo de esta complicación, se podría definir cuáles pacientes requieren mayor o menor monitorización o incremento en las medidas preventivas.

La $\beta 2$ microglobulina es un factor que ya se ha estudiado en otras neoplasias y principalmente en adultos, por lo que es necesario realizar estudios en población pediátrica.

Inicialmente es importante conocer si esta proteína se encuentra elevada en los casos de LLA en población pediátrica, lo cual es probable tomando en cuenta los estudios llevados a cabo en pacientes adultos, sin embargo esto no se ha corroborado; de demostrarse esta elevación, se analizará la correlación que presenta con otras variables asociadas a alta carga tumoral y por tanto a un incremento en la probabilidad de desarrollar lisis tumoral.

HIPÓTESIS

- Los niveles basales elevados de $\beta 2$ microglobulina tendrán una sensibilidad del 90% y una especificidad del 95% para predecir el desarrollo del SLT.
- Los niveles elevados de $\beta 2$ microglobulina al momento del diagnóstico en pacientes pediátricos con LLA, mostrarán una correlación de 0.70 con factores ya establecidos de alta carga tumoral: edad, leucocitos al diagnóstico ($>20.000/\mu\text{l}$), niveles de deshidrogenasa láctica ($>2,000$ U/L) y sexo masculino.

METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio observacional, prolectivo, longitudinal y analítico; en el hospital Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicio Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en el Servicio de Hematología Pediátrica.

Se incluyeron a pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes menores de 15 años.
- Diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo*, realizado por aspirado de médula ósea, con la presencia de más de 20% de blastos.
- Inmunofenotipo con presencia de marcadores linfoides CD10 CD20 CD22 CD19 e Ig, CD5, CD7 y marcadores de precursores HLA DR CD34
- Sin tratamiento previo.
- Atendidos en nuestra unidad médica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.
- Pacientes con insuficiencia renal, de acuerdo al valor de la depuración de creatinina por Índice de Schwartz.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes en quienes no se completaron los estudios necesarios.

PROCEDIMIENTO

Todos los pacientes seleccionados cumplieron con el criterio diagnóstico confirmado por un aspirado de médula ósea. A todos se les realizó historia clínica y exploración física al momento de su ingreso.

Una vez confirmado el diagnóstico y previo al inicio de la quimioterapia, se tomaron muestras de sangre para determinar cifras de: potasio, deshidrogenasa láctica, ácido úrico, calcio, fósforo y creatinina sérica. Además se obtuvo muestra sanguínea para determinar niveles de $\beta 2$ microglobulina por la técnica de nefelometría.

Los pacientes recibieron tratamiento de quimioterapia de acuerdo a los protocolos del servicio basados en las características de riesgo (edad, leucocitos séricos al diagnóstico, inmunofenotipo y citogenética), cabe aclarar que el tratamiento inicial, denominado inducción a la remisión es igual para todos los pacientes.

A partir del primer día de administración de quimioterápicos se determinaron cada 24 a 48 horas (de acuerdo al estimado de carga tumoral) los niveles séricos de potasio, ácido úrico, calcio, fósforo y creatinina sérica con el objetivo de establecer la existencia de síndrome de lisis tumoral (SLT). En el momento de confirmarse la presencia de SLT, las determinaciones de estas sustancias se realizaron cada 12 a 24 horas, según la gravedad.

En todos los pacientes antes del inicio de la quimioterapia se trataron con las siguientes medidas preventivas de SLT: Hiperhidratación con soluciones mixtas a 3,000 ml/m², alopurinol vía oral a 10 mg/kg/día y furosemide de 0.5 a 1 mg/Kg/dosis de acuerdo al balance de líquidos.

Los pacientes fueron seguidos por un periodo de diez días a partir del inicio de la quimioterapia si no hubo evidencia de SLT. En caso de presentarse SLT los pacientes fueron seguidos hasta la resolución del mismo o fallecimiento.

Todos los datos fueron almacenados en una base electrónica para su procesamiento posterior.

DEFINICION DE VARIABLES

- *Edad*: Determinada a partir de la fecha de nacimiento del paciente hasta la fecha de diagnóstico, establecida en años cumplidos. Se consideró en dos variables: cuantitativa de conteo y cualitativa nominal dicotómica (1 a 10 años y >10 años)
- *Sexo*: Determinada por las características fenotípicas a la exploración del paciente. Se consideró una variable cualitativa nominal dicotómica: Femenino o masculino.
- *Riesgo de recaída en leucemias*: Condición de probabilidad de recaer después de un tratamiento inicial con quimioterapia y lograr la remisión. Se determinó de acuerdo a: riesgo habitual (paciente menor de 6 años, con cuenta leucocitaria < 10,000/ μ L, inmunofenotipo con marcador CD10, estirpe celular B y presencia de translocación 12:21), riesgo intermedio (paciente mayor a 6 años y menor de 10 años, con cuenta leucocitaria de 10,000 a 25,000/ μ L, estirpe celular B y presencia de translocación 12:21), riesgo alto (paciente mayor de 10 años ó cuenta leucocitaria > 25,000/ μ L ó estirpe T) y muy alto riesgo (pacientes > 12 años con cuenta leucocitaria > 50,000/ μ L ó presencia de cromosoma Filadelfia). Variable cualitativa ordinal.
- *Cuenta de leucocitos al diagnóstico*: Determinados por biimetría hemática y reportados como número por microlitro. Se consideró en dos variables. Una variable cuantitativa en número/ μ L. En otro análisis como variable cualitativa ordinal: < 10,000; 10,000 a 49 999 y \geq 50 000/ μ L.

- *Hemoglobina sérica*: Determinada por coulter en gramos por decilitro. Se consideró como una variable cuantitativa continua.
- *Cuenta plaquetaria*: Determinados por biometría hemática y reportados como número por microlitro. Se consideró como una variable cuantitativa en número/ μ L.
- *Deshidrogenasa láctica y enzimas hepáticas (ALT y AST)*: Enzimas determinadas por el método de Buhl y Jackson. Los niveles se consideraron normales de acuerdo con referencias ajustadas por edad y determinadas por U/L. Variable cuantitativa.
- *Ácido úrico*: Producto del metabolismo de las purinas y pirimidinas, niveles de acuerdo a la edad y sexo, determinado en mg/dL. Variable cuantitativa continua.
- *Depuración de creatinina*: Se determina por medio del Índice de Schwartz con la fórmula:

$$\frac{\text{Constante (K) x Talla}}{\text{Creatininemia}}$$

Siendo K una constante: Menores de un año = 0.45, preescolares y escolares = 0.55 adolescentes = 0.70.

Los niveles normales son de acuerdo a la edad y sexo.
Variable cuantitativa continua.

- *Niveles de potasio sérico*: Cifras medidas en mEq/L, se consideró una variable cuantitativa continua.
- *Niveles séricos de calcio total*. Cifras medidas en mg/dL, se consideró una variable cuantitativa continua.
- *Niveles séricos de fósforo*. Cifras medidas en mg/dL, se consideró una variable cuantitativa continua.
- *Niveles de β 2m*: Cifras medidas en mg/L, se consideró una variable cuantitativa continua.

El **síndrome de lisis tumoral por laboratorio**, se definió con los siguientes criterios:

- *Hiperkalemia*. Niveles por arriba de 6.0 mEq/l o un incremento del 25% respecto al valor basal.
- *Hiperfosfatemia*. Niveles por arriba de 6.5 mg/dl o un incremento del 25% respecto al valor basal.
- *Hipocalcemia*. Niveles séricos menores a 7 mg/dl, corregidos por el nivel de albúmina o una disminución del 25% respecto al valor basal.
- *Hiperuricemia*. Niveles séricos de acuerdo a edad y sexo o un incremento del 25% respecto al valor basal.

Para establecer el diagnóstico el paciente debe desarrollar dos o más alteraciones de los parámetros mencionados. Dentro de los tres días previos o los siguientes siete días del inicio del tratamiento de quimioterapia.

El **síndrome de lisis tumoral por evidencia clínica**, se definió con los siguientes criterios: cuando el paciente presente alguna de las siguientes complicaciones:

- Incremento de la creatinina sérica por arriba del valor normal para la edad y sexo del paciente
- Crisis convulsivas
- Arritmias

MUESTREO.

Se realizó no probabilístico de casos secuenciales durante el periodo de estudio.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El cálculo se realizó con base a la capacidad del estudio para estimar el riesgo relativo a través de la siguiente fórmula:

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2}{(\ln(1-\varepsilon))^2}$$

Con los siguientes datos:

$$\alpha = 0.05$$

P1 = proporción de expuestos con el evento de interés (paciente con lisis con β_2 elevada) = 0.5

P2 = proporción de no expuestos con el evento (sin lisis y β_2 elevada) = 0.20

$$E = 0.4$$

Con ello se obtuvo un estimado mínimo total de 73 pacientes, más un 5% de posibles pérdidas: 81 pacientes.

Con el objetivo de establecer la validez predictiva, además se calculó el tamaño requerido para determinar consistencia en la sensibilidad y la especificidad con la siguiente fórmula:

$$N = 4z_{\alpha}^2 P(1-p) / W^2$$

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

P = Proporción esperada (sensibilidad) = 90%

W= Precisión 0.12

Con una sensibilidad de 90% y una precisión del 10% se calcula una muestra de 138 pacientes, con una especificidad del 96% con una precisión del 10%, se calculó una muestra de 60 pacientes.

ASPECTO ÉTICOS.

Se consideró un estudio de riesgo mínimo, dado que se tomaron muestras de un producto biológico que no es parte del protocolo habitual de estos pacientes. El riesgo potencial fue la lesión local durante la toma de la muestra y potencialmente alguna complicación sistémica. El riesgo se minimizó a través de la toma por personal capacitado y con materiales adecuados (nuevos y esterilizados). Se informó a los pacientes del beneficio que sería en el conocimiento y no directamente a su enfermedad. Se cumplió el principio de justicia al no restringirse la invitación a ningún paciente que cumpliera con los criterios de selección. El beneficio futuro es para pacientes en las mismas condiciones. La libertad se aseguró con la solicitud de firma de carta de consentimiento informado a los padres y asentimiento del menor participante. Además se cumplieron con las normas de la Ley general de salud y la declaración de Helsinki.

El proyecto fue aprobado por el comité de Investigación y Ética del hospital con número de registro.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Análisis univariado: Las características basales y demográficas de la población se resumieron usando frecuencias y porcentajes para variables nominales y ordinales. Para las variables cuantitativas dado el número de pacientes y la ausencia en la mayoría de una distribución normal, se decidió obtener el promedio por medio de la mediana y la dispersión se reportó en límites cuartílicos 25 y 75.

Análisis bivariado: los pacientes fueron agrupados según si desarrollaron o no SLT. Para determinar las diferencias de las características demográficas y clínicas basales entre los grupos se utilizaron: para variables cualitativas prueba de Chi cuadrada. Para la comparación de variables cuantitativas, dada su no distribución normal, se utilizó prueba no paramétrica de suma de rangos de Wilcoxon.

Para determinar asociación de los factores pronósticos conocidos para lisis tumoral (sexo, edad, cuenta leucocitaria, DHL) y la beta dos microglobulina, se determinaron las incidencias acumuladas por grupos (Sin SLT y Con SLT) y se calculó el riesgo relativo con sus intervalos de confianza al 95%. La significancia estadística se estableció por el valor de máxima verosimilitud.

Con el objetivo de establecer el nivel de corte de mayor validez diagnóstica de la beta dos microglobulina, se construyó una curva del receptor operador (ROC), estableciendo el nivel en el sitio de mayor sensibilidad y especificidad.

Una vez establecido el mejor nivel de corte, se obtuvo su sensibilidad y especificidad con sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

Análisis multivariado: Para establecer la asociación de la beta dos microglobulina con el riesgo de presentar SLT, ajustada con los factores pronósticos potencialmente confusores, considerados éstos por su relevancia previa, se realizó análisis de regresión logística binaria, no condicional y se obtuvieron los estimados ajustados con sus intervalos de confianza al 95%. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico STATA 10. Se consideró un nivel de significancia estadístico a un riesgo de error alfa menor de 5%.

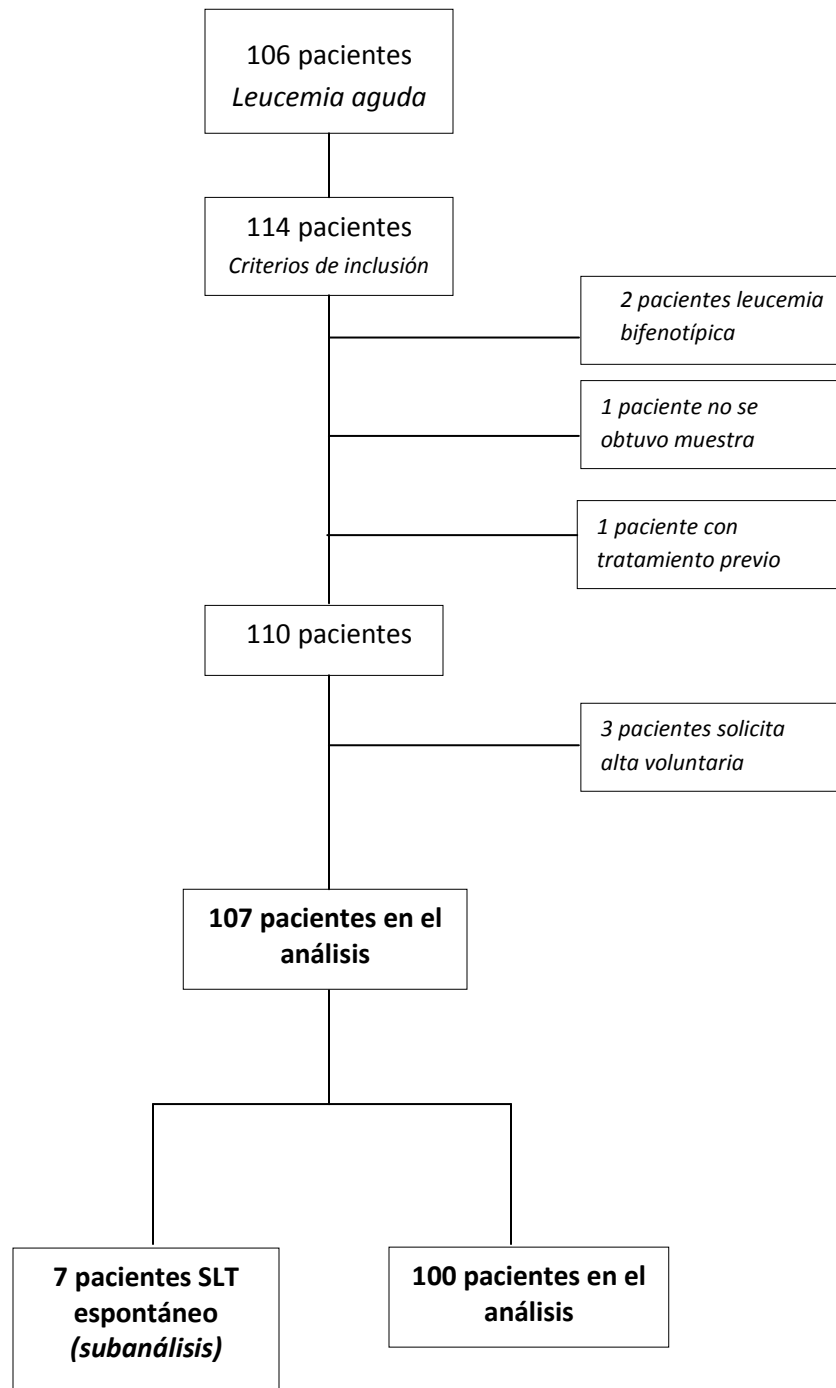
FINANCIAMIENTO.

El trabajo fue financiado con los recursos del hospital para los reactivos y el material de análisis por los investigadores y la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. No se recibió apoyo externo. No hubo conflictos de interés con farmacéuticas o laboratorios de reactivos.

RESULTADOS.

En el período comprendido entre octubre de 2009 y mayo de 2013 ingresaron al servicio 127 pacientes con sospecha de leucemia aguda. De ellos, 114 cumplieron con los criterios de inclusión e ingresaron al estudio. Sin embargo, en un paciente no fue posible obtener la muestra de $\beta 2$ microglobulina previo al inicio de la quimioterapia. Durante el seguimiento dos pacientes tuvieron que ser eliminados del análisis al concluirse un diagnóstico de leucemia bifenotípica. Tres pacientes tuvieron que eliminarse del análisis debido a que sus familiares solicitaron su alta voluntaria previo al inicio de la quimioterapia. Una paciente ingresó posterior a tres semanas de quimioterapia. Al final el análisis se realizó con un total de 107 pacientes (Figura 1).

Figura 1. Flujograma de reclutamiento de los pacientes.



Las características demográficas al ingreso en el estudio de los pacientes incluidos se muestran en la Tabla No.1. Como se observa, existe un discreto predominio del sexo masculino, la cuarta parte de la población fue mayor a 10 años y solamente una paciente tenía menos de un año de edad.

Conforme a los criterios de riesgo de recaída, más de la mitad (62 %) de los pacientes se catalogaron como de alto y muy alto riesgo, la principal razón, la presencia de una cuenta leucocitaria elevada y en segundo lugar la edad.

Con relación a los datos hematológicos al ingreso, predominaron los niños con plaquetopenia (87%) y anemia (79%). Todos mantenían una función renal normal con niveles de creatinina y un índice de Schwartz dentro de valores normales.

Aunque con variaciones entre los pacientes en sus cifras de enzima hepáticas séricas, ninguno mostró valores compatibles con falla hepática. Es de notar que los niveles de deshidrogenasa láctica mostraron una amplia variabilidad.

Desde el punto de vista clínico, el 58% de los pacientes al diagnóstico tenían hepatomegalia, el 35% esplenomegalia y en el 33% ambas. Sólo dos pacientes presentaron infiltración al sistema nervioso al diagnóstico (1.8%).

Tabla No. 1 Características de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (N=111)

Variable		
Sexo	Mujeres	46 %
	Hombres	54 %
Edad	Mediana (RIC)	6 años (3 – 14)
	>10 años	26%
Riesgo	Bajo	20.7%
	Intermedio	16.2%
	Alto	49.5%
	Muy alto	13.6%
Leucocitos (μL)	Mediana (Rango)	10,400 (3,900 – 289,000)
	10,000 a 49,999/μL	20.7%
	≥ 50,000/μL	20%
Hemoglobina (g/dL)	Mediana (RIC)	7.90 g/dl (5.8 – 12.9)
Plaquetas(μL)	Mediana (RIC)	50,000 (24000 – 320000)
Creatinina (mg/dL)	Mediana (RIC)	0.55 (0.4 – 1.1)
Índice de Schwartz	Mediana (RIC)	122.2 (100.6 – 266.3)
ALT (U/L)	Mediana (RIC)	23 (17 – 171)
AST (U/L)	Mediana (RIC)	35 (25 – 195)
DHL (U/L)	Mediana (RIC)	446 (293 – 3882)
FA (U/L)	Mediana (RIC)	147 (122 – 445)

*RIC = rango intercuartílico, ALT= alanin aminotransferasa,
AST =alanin aspartatotransferasa, DHL = deshidrogenasa láctica, FA= fosfatasa alcalina*

De acuerdo a los criterios de Cairo y Bishop para el desarrollo del SLT, las alteraciones metabólicas presentadas al diagnóstico en los pacientes (n=110, no se incluyó la paciente con tratamiento previo, los pacientes que solicitaron alta voluntario se tomaron laboratorios basales) fueron: hiperuricemia en el 17.2%, hiperfosfatemia 16.3%, hipocalcemia 8.1% y ninguno con hiperkalemia.

Siete pacientes (6.3%) al diagnóstico ya cumplían con los criterios de lisis espontánea, cinco de ellos con dos alteraciones y dos con tres. En la tabla No. 2 se muestran las características de este grupo de pacientes.

Tabla No. 2 Pacientes que presentaron Síndrome de Lisis Tumoral espontáneo

#	Edad (años)	Sexo	Leucocitos (μ L)	DHL (U/L)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	K (mEq/L)	Úrico (mg/dl)	β 2 (mg/L)
1	13	F	5,400	579	7.4	8.4	4.4	6.5	0.5
2	13	M	96,000	3882	7.9	6.4	4.5	8.6	0.3
3	2	F	37,130	716	7.5	7.8	4.9	5.5	0.5
4	3	M	525,000	3,092	7.8	6.6	2.6	2.3	0.16
5	3	M	15,400	335	7.5	4.1	4.1	6.4	0.5
6	6	M	64,000	345	9.4	6.7	3.8	6.3	0.3
7	13	M	89,300	2,021	7.7	3.1	2.7	24	0.5

Con respecto a estos pacientes, cabe destacar lo siguiente: el paciente No. 2 era una leucemia de estirpe T; la paciente No. 3 tenía una masa mediastinal y el paciente No. 7 tenía síndrome de Down. En todos estos pacientes con lisis espontánea se encontraron niveles de β 2 con una mediana de 0.5 mg/L pero en seis (85%) sus cifras estuvieron por arriba del límite normal de 0.18 mg/L.

Durante la quimioterapia 49% (49/100) de los pacientes desarrollaron lisis tumoral asociada a la misma.

Según los criterios de Cairo y Bishop, la hipocalcemia se presentó en 27 pacientes (55%), hiperfosfatemia en 40 (81%), hiperuricemia en 35 (71%), e hiperkalemia en 14 (28%). Es de aclarar, que ningún paciente con hiperkalemia presentó datos electrocardiográficos de alteración del ritmo cardiaco.

Bajo el criterio internacional aceptado de una cifra máxima normal de β_2 microglobulina (0.20 mg/L), 32 pacientes (63%) con lisis tumoral lo cumplieron. Es de remarcar que en ningún paciente los valores fueron por arriba de 5 mg/L. En el grupo de pacientes sin SLT, sólo 20 pacientes (39%) tuvieron valores de β_2 microglobulina por arriba de 0.20 mg/L, diferencia estadísticamente significativa (Chi cuadrada de 5.84_{1gl}, $p = 0.016$).

Para el análisis del desarrollo de síndrome de lisis tumoral asociado a quimioterapia se excluyeron a los siete pacientes con síndrome de lisis tumoral espontánea, quedando 100 pacientes. Todos estos pacientes fueron diagnosticados bajo los criterios de laboratorio. En cuanto a la clasificación del SLT clínico, solo una paciente presentó crisis convulsivas y otros diez mostraron datos de falla renal aguda por incremento de los niveles de creatinina sérica en el transcurso del seguimiento. Ningún paciente requirió de apoyo con hemodiálisis y todos normalizaron posteriormente los niveles séricos de creatinina.

De los pacientes con SLT por laboratorio, 34 (69.3%) reunieron el mínimo de dos criterios, nueve (18.3%) cumplieron con tres y el resto (seis o el 12.4%) con las cuatro alteraciones de laboratorio.

En la tabla No. 3 se muestra la comparación de las características basales de los pacientes quienes desarrollaron o no SLT.

Tabla No. 3 Comparación de las características basales entre los pacientes pediátricos con leucemia aguda que presentaron o no síndrome de lisis tumoral.

Variable	Pacientes con lisis tumoral (N=49)	Pacientes sin lisis tumoral (N=51)	Valor de p
Edad en años			
Mediana (Q1-Q3)	7 (4 – 13)	5 (3 – 15)	0.062*
Sexo			
Mujeres	27/49 55.1%	20/51 39.2%	0.112**
Hombres	22/49 44.9%	31/51 60.8%	
Leucocitos (µL)			
Mediana (RIC)	13,580 (5,260-220,000)	5,310 (2,700– 92,890)	0.032*
Creatinina (mg/dL)			
Mediana (RIC)	0.6 (0.48 - 0.90)	0.5 (0.36-1.00)	0.027*
Índice de Schwartz			
Mediana (RIC)	117 (99 – 191)	131 (104 – 227)	0.132*
DHL (U/L)			
Mediana (Rango)	560 (327-3567)	392 (260-1500)	0.033*
Hepatomegalia (%)	59	50	0.41**
Esplenomegalia (%)	40	27	0.15**
Beta 2 microglobulina (mg/L)			
Mediana (RIC)	0.3 (0.2 – 0.5)	0.20 (0.18-0.3)	0.0009*

*Suma de rangos de Wilcoxon **Chi cuadrada

DHL= deshidrogenasa láctica

Como se observa en la tabla, los pacientes que desarrollaron SLT eran de mayor edad y aunque hubo una mayor proporción de mujeres en este grupo, la diferencia no alcanzó la significancia estadística. A pesar de que ningún paciente presentó al ingreso falla renal según el índice de Schwartz, aquellos que desarrollaron el síndrome de lisis tuvieron niveles más elevados de creatinina sérica.

Dentro de los factores pronósticos conocidos para SLT, se pudo encontrar que la cuenta leucocitaria fue mayor para los pacientes que desarrollaron SLT, diferencia estadísticamente significativa. Con relación a los niveles de DHL, aunque mostraron gran variabilidad, en promedio éste fue más elevado en los pacientes que desarrollaron lisis tumoral, diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto a los datos clínicos al ingreso, la hepatomegalia y esplenomegalia fueron más frecuentes en los pacientes con lisis, diferencia no estadísticamente significativa.

En cuanto a los niveles séricos de $\beta 2$ microglobulina, éstos se encontraron más altos para los pacientes que desarrollaron síndrome de lisis tumoral, diferencia estadísticamente significativa.

Es de anotar que el promedio de $\beta 2$ microglobulina en los pacientes con SLT espontáneo fue más elevado a los que lo desarrollaron post-quimioterapia (0.5 contra 0.3 mg/L, $p = 0.004$). Así mismo, también tuvieron una cuenta leucocitaria promedio más alta (64,000/ μ L contra 13,580/ μ L, $p = 0.013$).

Para establecer el punto de corte de mayor validez en la determinación de $\beta 2$ microglobulina, se construyó una curva ROC, donde en el valor de 0.34 mg/L mostró tener una mejor especificidad (94%) aunque una baja sensibilidad (28%; $IC_{95\%}$ 20-60%). (Figura No.1) para predecir la lisis.

En la Tabla 4 se resumen el efecto de los factores basales con el riesgo para desarrollar síndrome de lisis tumoral, según análisis bivariado.

Tabla No. 4 Factores de riesgo asociado a presentar síndrome de lisis tumoral

Variable	RR	IC 95%	p
Sexo masculino	0.78	0.54 a 1.12	0.19
Edad > 10 años	1.12	0.76 a 1.66	0.55
Leucocitos <10,000/ μ L	0.76	0.52 a 1.12	0.16
Leucocitos >100,000/ μ L	1.51	1.03 a 2.22	0.09
Beta2 <0.20 mg/L	0.58	0.38 a 0.57	0.005
Beta2 >0.34 mg/L	1.89	1.4 a 2.5	0.001
DHL < 500 U/L	0.65	0.45 a 0.93	0.02
DHL > 2,000 U/L	1.71	1.2 a 2.3	0.012

Riesgo relativo

Los factores mas asociados con la probabilidad de presentar SLT, fueron en primer lugar un valor de β 2 microglobulina elevada, en particular si esta fue mayor de 0.34 mg/L, nivel de corte previamente establecido como el más eficaz; en donde el riesgo aumento casi do veces más. En segundo lugar se encontró la elevación de DHL por arriba de 2,000 U/L, con un incremento de casi el doble. En menor grado, también la cuenta leucocitaria elevada, principalmente si fue >100,000/ μ L. El sexo parece no se asoció con mayor riesgo de presentar SLT y aunque no se pudo demostrar una asociación con la edad, se observó una tendencia al incremento del riesgo con los años.

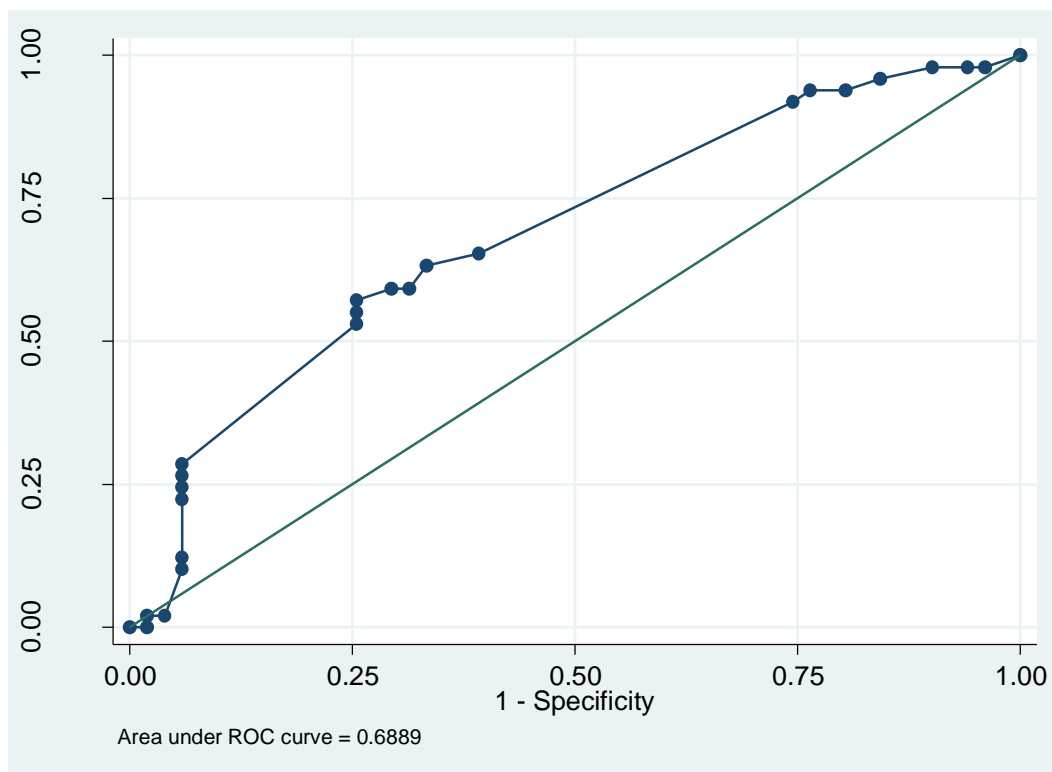
Al ajustar entre variables significativas, como se muestra en la tabla 5, los valores de $\beta 2$ microglobulina continuaron asociándose al desarrollo de lisis tumoral, incluso su grado de asociación se incrementó. La cuenta leucocitaria alta perdió su significancia estadística y la DHL conservó su significancia estadística.

Tabla No. 5 Factores de riesgo ajustados asociados a presentar síndrome de lisis tumoral

Variable	RM	IC_{95%}	p
Leucocitos >100,000/μL	1.84	0.45 – 8.16	0.421
DHL > 2,000 U/L	3.85	0.95 – 15.8	0.058
$\beta 2m > 0.34$ mg/L	6.06	1.66 – 22.8	0.008

Regresión logística, RM = razón de momios.

Figura. Curva ROC de la validez de la B2 microglobulina en la predicción del desarrollo de Síndrome de lisis tumoral.



Nivel de corte mas eficiente: 0.34 mg/L.

Seguimiento y resolución.

De los 107 pacientes iniciales, trece fallecieron durante la inducción a la remisión (12%), siete en el grupo que desarrollo lisis tumoral y uno en el grupo de lisis espontánea, éste último a consecuencia del mismo. Por tanto, la mortalidad por SLT fue de 4%. Los seis restantes fueron del grupo que no desarrolló SLT.

Hasta el corte de este estudio 20 pacientes (18%) han presentado recaída en algún tipo de recaída. Del grupo de lisis tumoral dos pacientes fallecieron en remisión y quimioterapia de mantenimiento por sepsis, ocho presentaron recaída en médula ósea, cuatro en sistema nervioso central, uno en testículo y uno falleció meses después durante la consolidación por toxicidad al metotrexato.

De los pacientes con lisis tumoral espontánea, todos resolvieron el síndrome. Ningún paciente ha presentado secuelas de lisis tumoral, en particular a nivel renal.

DISCUSIÓN.

En este estudio se encontró una prevalencia del síndrome de lisis tumoral del 49%, más alto que en otros reportes previos ⁽²⁰⁾, los cuales mencionan el desarrollo del SLT alrededor del 20%. Ha nuestro conocimiento este es el único estudio de este tipo en México y existe la percepción de ser subdiagnosticados, por una inadecuada valoración por los criterios de Cairo y Bishop. Un aspecto a notar fue la mayor cantidad de pacientes considerados de riesgo intermedio, alto y muy alto, principalmente por edad y cuenta leucocitaria alta, 23 pacientes fueron catalogados de riesgo bajo (21%), a diferencia de otros estudios donde la proporción de pacientes de riesgo bajo e intermedio es mayor, lo que pudiera explicar el por qué en nuestros pacientes al presentarse con cargas tumorales mas altas y mayor edad presenten con mayor frecuencia lisis tumoral, no hay estudios en la literatura que correlacionen el riesgo de recaída de la leucemia con el riesgo de desarrollar lisis tumoral.

Considerando estos criterios, pudimos observar que de las alteraciones metabólicas asociadas a SLT, la más frecuente fue la hiperfosfatemia, condición contraria a la informada en la literatura, donde lo común es manifestarse con una hipocalcemia, probablemente esta diferencia sea debida a que en el manejo preventivo del SLT se da hidratación y en caso de observar alteraciones en los niveles de potasio, se inician medidas para disminuir éste como diuréticos de asa, soluciones polarizantes, etc, al contrario de cuando se detecta la hiperfosfatemia sólo se da manejo con quelantes como el gel de aluminio y magnesio, medida no

muy eficaz. Por otro lado, la hiperkalemia fue poco frecuente en nuestros pacientes, tal y como se ha informado en diferentes estudios ^(9,20). La hiperkalemia es uno de los trastornos hidroelectrolíticos más temidos, debido a las arritmias y potencial mortalidad, el hecho de que nuestros pacientes no la presenten es en parte debido al manejo y las medidas preventivas. Aunado, a la intención de conocer la frecuencia de esta complicación y aunque se disponen de guías para detectar y prevenir su aparición ⁽¹⁹⁾, este trabajo también tuvo como objetivo de tratar de identificar si nuevos marcadores como la $\beta 2$ microglobulina pudiera predecir a los pacientes con riesgo para desarrollar esta complicación.

Nuestros datos mostraron que la $\beta 2$ microglobulina por arriba de 0.34 mg/L tuvo un desempeño alto para descartar la probabilidad de esta complicación (especificidad del 94%) con una regular validez para su detección (sensibilidad 32%). La $\beta 2$ microglobulina es una proteína que se eleva en el caso de incremento en la proliferación celular, se ha establecido su elevación y su valor pronóstico en neoplasias como la leucemia linfocítica crónica y el mieloma múltiple, en el caso de leucemias agudas, es el primer estudio en esta patología y en población pediátrica, los niveles no se encuentran elevados en forma importante en comparación con las patologías mencionadas previamente, una teoría que pudiera explicar esta diferencia pudiera deberse al estadio de madurez de las células involucradas, tanto en el mieloma como la leucemia linfocítica crónica, los linfocitos alcanzan mayor madurez a diferencia de la leucemia, donde el linfocito se establece en estadios muy inmaduros, lo que no permitiría la expresión adecuada de ésta proteína.

Otro aspecto a considerar es que en este estudio el seguimiento es corto, por lo que en estudios posteriores se podrá evaluar si tiene la $\beta 2$ microglobulina tiene algún impacto pronóstico en la recaída. En los resultados observamos que la $\beta 2$ microglobulina elevada incrementa el riesgo de desarrollar lisis tumoral, junto con la elevación de la DHL; dos marcadores que pueden ayudar a catalogar a los pacientes en alto o bajo riesgo de desarrollar SLT y poder incrementar las medidas profilácticas en este grupo de pacientes. Sólo se encontró en la literatura un estudio que encuentra también asociación entre la elevación de la $\beta 2$ y el desarrollo de SLT pero en pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica, en dicho estudio también se encontró al sexo femenino como factor de riesgo, siendo interesante ya que en nuestro protocolo encontramos ligero predominio del sexo femenino en los pacientes con lisis tumoral, aunque no con significancia estadística, probablemente por el tamaño de la muestra ^(2,3).

Aunado a este marcador, las cifras de DHL elevada (>2000 U/L) y una cuenta leucocitaria por arriba de 100,000/ μ L también predijeron a los pacientes que desarrollarían una SLT.

Como en otros estudios, también se encontró como factor asociado al SLT la cuenta leucocitaria alta, sin embargo en estudios previos el nivel de riesgo fue a partir de 10,000 células/ μ L ⁽²⁰⁾, a diferencia de nuestro nivel de corte por arriba de >100 000 cel/ μ l, probablemente esto se deba a que en nuestra población la mayor parte de los pacientes presentaron cuentas leucocitarias altas, lo que no permite establecer en el análisis grupos de pacientes con cuentas leucocitarias por debajo

de 10,000 cel/ μ L, por lo que será necesario incluir un mayor número de pacientes de bajo riesgo.

Dentro de los factores descritos para riesgo de SLT en estudios anteriores, se ha considerado la presencia de masa mediastinal y/o esplenomegalia. En este estudio no se pudo analizar a profundidad el efecto de la presencia de masa mediastinal dado que sólo dos pacientes la presentaron, de los cuales solo uno presentó SLT. En el estudio de Troung tampoco se establece el porcentaje de los pacientes que presentaban masa mediastinal y desarrollaron SLT ⁽²⁰⁾. La esplenomegalia se encontró en una mayor proporción de pacientes que presentaron lisis tumoral, sin significancia, cabe aclarar que este dato clínico se obtuvo de las historias clínicas, sin confirmación radiológica, por lo que no es un parámetro altamente confiable.

La leucemia de estirpe "T" es considerada también un factor de riesgo para SLT, por su asociación con mayor carga tumoral y aunque en este estudio sólo cuatro pacientes (3%) pertenecieron a esta condición, dos de ellos desarrollaron lisis tumoral. Estos niños también habían presentado hiperleucocitosis al ingreso, de ahí que estos factores pudieran estar relacionados. Para lograr una mayor precisión del impacto predictivo de la β 2 microglobulina ajustado a esta condición sería necesario analizar un grupo mayor de pacientes con este tipo de leucemia.

Un punto a favor de este estudio es que es prospectivo, por tanto a todos los pacientes se les dieron las mismas medidas profilácticas, tales como: hidratación, alopurinol y apoyo con diurético.

Con ello se pudo evitar el efecto del tratamiento como factor relacionado a la presentación de SLT. Así mismo, por el carácter prospectivo se evitaron posibles pérdidas por omisión de estudios de laboratorio, salvo en el caso de un paciente que recibió tratamiento previo a la toma de laboratorios. Además, las medidas profilácticas fueron estandarizadas y con ello los riesgos trataron de homologarse, a solo aquellos presentes antes del inicio del tratamiento. Con ello, la precisión de la frecuencia pudo ser estimada con mayor claridad.

A pesar, de que pudimos establecer la utilidad predictiva de la β_2 microglobulina para el SLT, por el número de pacientes no nos fue posible desarrollar una escala que permitiera catalogarlos de acuerdo niveles y presencia de otros factores. Ello, pudiera apoyar la instalación de manejos más específicos y en su caso más intensivos.

CONCLUSIONES.

Con este estudio no se encontró una diferencia por sexos en cuanto al riesgo de lisis, aunque si se observó un predominio en el sexo femenino, de igual forma la cuenta leucocitaria tampoco influyó en el riesgo de esta complicación, aunque se observa cierta tendencia, será necesario incluir más pacientes ya que en estudios previos cuentas leucocitarias altas reflejan mayor carga tumoral y mayor riesgo de SLT. Los factores que incrementan el riesgo fueron DHL incrementada y el incremento de la $\beta 2$ microglobulina, dos parámetros que podrán ser útiles para predecir el desarrollo de esta patología y poder incrementar las medidas profilácticas en los pacientes en riesgo.

REFERENCIAS.

1. Apostolia M, Hagop K, Sijin Wen S. The Prognostic Significance of Serum β 2Microglobulin Levels in Acute Myeloid Leukemia and Prognostic Scores Predicting Survival: Analysis of 1,180 Patients. *Clin Cancer Res* 2008; 14(3): 721-730.
2. Bien E, Rapala M, Krawczyk M, Balcerska A. The serum levels of soluble interleukin-2 receptor alpha and lactate dehydrogenase but not of B2-microglobulin correlate with selected clinico-pathological prognostic factors and response to therapy in childhood soft tissue sarcomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 . [Epub ahead of print]
3. Blum KA, Ruppert AS, Woyach JA, Jones JA, et al. Risk factors for tumor lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with the cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol. *Leukemia* 2011; 25:1444-51.
4. Cairo M, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *BJH* 2004; 127:3-11.
5. Davidson M. Snehal T. Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004; 116:546-554.
6. Durie BG, Stock-Novack D, Salmon SE, et al. Prognostic value of pretreatment serum β 2 microglobulin in myeloma: a Southwest Oncology Group Study. *Blood* 1990; 75: 823-30.
7. Hande K, Garrow C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high grade non-Hodgkin lymphoma. *Am J Med* 1993; 133-139.
8. Herrero MJ, Málaga S, Fernández N. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Critical Care* 2007;11:1-7
9. Howard S, Jones D. The Tumor Lysis Syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364:1844-54.
10. Massimo G, Cutrona G, Neri A. Predictive value of b2-microglobulin (b2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. *Haematologica* 2009; 94(6) 887-888.

11. Melillo L, Musto P, Tomasi P, Cascavilla N, Bodenizza C. Serum beta 2-microglobulin in malignant lymphoproliferative disorders. *Tumori* 1988; 74(2):129-35.
12. Musto P, Tomasi P, Cascavilla N, Ladogana S, La Sala A, Melillo L, Nobile M, Castoldi G, Carotenuto M. Significance and limits of cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin measurement in course of acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol* 1988.
13. Nagelkerke AF, van Kamp GJ, Veerman AJ, de Waal FC. Unreliability of beta-2-microglobulin in early detection of central nervous system relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21(6):659-63.
14. Neuman, F, Gattermann N. Levels of beta 2 microglobulin have a prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome with regard to survival and the risk of transformation into acute myelogenous leukemia. *Leukemia Research* 2009; 33: 232–236.
15. Pudek MR, Chan KW, Rogers PC, Teasdale JM. Beta 2-microglobulin levels in cerebrospinal fluid of children with leukemia and lymphoma. *Clin Biochem* 1985; 18(3):180-3.
16. Schardijn GH, Stadius van Eps LW. β 2-microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* 1987; 32:635 – 41.
17. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007; 109:926–935.
18. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14:18–24.
19. Tozi P, Barosi G. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008; 93(12): 1877-85.
20. Truong T, Beyene J. Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumor lysis syndrome. *Cancer* 2007; 110: 1832-1839.
21. Tsuda H. Possible mechanisms for the elevation of serum beta 2-microglobulin levels in adult T-cell leukemia. *Int J Hematol* 1992; 55(2): 179-87.

22. Vassilakopoulos T, Nadali G, Angelopoulou M. The prognostic significance of β 2-microglobulin in patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2002; 87:701-708.