



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES ELECTROLITICAS Y SU ASOCIACION CON LA
MORTALIDAD TEMPRANA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.

PRESENTA:
GARCIA DE JESUS JOSE ANTONIO.

TUTOR:
M. C. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACION DE HEMATOLOGIA. UNAM.
HOSPITAL DE MEXICO
DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA. UNAM. JEFE DE SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA. HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 2016



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 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

- I. ANTECEDENTES
- II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- III. JUSTIFICACION
- IV. HIPOTESIS
- V. OBJETIVOS
- VI. METODOLOGIA
- VII. PROCEDIMIENTO
- VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
- IX. ANALISIS ESTADISTICO
- X. RESULTADOS
- XI. DISCUSION
- XII. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS
- XIII. ASPECTOS BIOETICOS Y DE SEGURIDAD
- XIV. RECURSOS DISPONIBLES
- XV. RECURSOS NECESARIOS
- XVI. REFERENCIAS

RESUMEN

INTRODUCCION. La leucemia linfoide aguda es la principal causa de mortalidad intrahospitalaria asociada a cáncer debido a que la mayoría de los pacientes cursan con elevación de la cifra de leucocitos, los cambios electrolitos son frecuentes. Estos pueden estar asociados tanto a la enfermedad como al tratamiento. Las principales alteraciones electrolíticas son las del potasio, calcio, fosforo y cloro, en este orden.

OBJETIVO DEL ESTUDIO. Establecer las principales alteraciones electrolíticas al momento del diagnóstico y su impacto sobre la mortalidad a 30 días.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico en pacientes portadores de LLA de *novo*, obteniendo los datos de los registros clínicos.

ANALISIS ESTADISTICO. Se utilizó una prueba de contraste de hipótesis mediante la prueba ji cuadrada (valor de $p \leq$ al 0.05, IC 95%. Para la diferencia de medias se utilizó la prueba de t de student,

RESULTADOS. Desde el año 2008 al 2015, 287 pacientes fueron diagnosticados con leucemia linfoide aguda, 194 cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 30 años, con una mediana de leucocitos al diagnóstico de $8.08 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango 0 a $690\,000 \times 10^3/\mu\text{l}$). La alteración electrolítica más frecuente fue la hipokalemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia.

CONCLUSION. Las determinaciones de electrolitos no muestran una correlación con la cifra de leucocitos. Semejante a otros pacientes críticos, el potasio es el electrolito más lábil, pero cuando se asocia a falla renal, alteraciones en el calcio y fosforo, sugieren la presencia de lisis tumoral. Es importante el monitoreo durante el seguimiento de los pacientes, ya que la mayoría de las alteraciones no aparecen al diagnóstico sino posterior a al inicio de la quimioterapia.

PALABRAS CLAVE. Leucemia, linfoide, linfoblastica, aguda, electrolitos, cáncer, hipokalemia.

I. ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) engloba un grupo de neoplasias linfoides que morfológica e inmunofenotípicamente pueden parecerse a las células precursoras de linaje B o T.¹ Estas neoplasias pueden presentarse predominantemente como un proceso leucémico, que involucra ampliamente la médula ósea así como la sangre periférica o también podría estar limitada a infiltración de ciertos tejidos, con ausencia o una participación limitada (menos del 25%) de la médula ósea.

La presentación clínica es más a menudo aguda, y puede estar correlacionada por la carga de células leucémicas así como el grado de sustitución en la médula ósea seguida de citopenias; pueden predominar la presentación de infecciones recurrentes manifestada por fiebre y como manifestaciones propias del órgano afectado, síndrome anémico manifestado por astenia, adinamia, fatiga, letargia o manifestado por un síndrome hemorrágico secundario a la trombocitopenia.²

En cuanto a las alteraciones más comunes de los estudios de laboratorio, se incluye anemia, trombocitopenia, neutropenia y leucopenia (aproximadamente 15% de los pacientes se presentan con hiperleucocitosis, $> 100 \times 10^9/L$).³

También es capaz de alterar la regulación fisiológica normal de muchos sistemas, incluyendo los niveles séricos de la mayoría de los electrolitos.⁴ Un grupo de alteraciones electrolíticas está relacionado al estadio del proceso leucémico. Se incluye en este grupo a los pacientes recientemente diagnosticados quienes podrían mostrar elevación sérica en el potasio, fósforo y magnesio, como resultado de su salida de las células malignas después de la terapia citotóxica o su acumulación debido a nefropatía por uratos. Los pacientes en remisión usualmente tienen concentraciones de electrolitos séricos normales, pero en pacientes con leucemia aguda durante la recaída pueden tener hipokalemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Esta alteración podría estar relacionada al consumo celular acelerado de estos electrolitos.

Otros factores que contribuyen al desequilibrio electrolítico incluyen hiponatremia e hipocloremia secundaria a secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), hipokalemia en la leucemia mielomonocítica o monocítica aguda debido al daño tubular inducido por lisozimas, hipercalcemia secundaria a infiltración leucémica del hueso o glándulas paratiroides o a una producción de hormona similar a la hormona paratiroidea por las células leucémicas.⁵

TABLA 1. ALTERACIONES ELECTROLITICAS MÁS FRECUENTES EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.

AUTORES	ALTERACION ELECTROLITICA	N	TIPO DE ESTUDIO	REF
Rasool y cols.	Hipocalcemia e hipomagneseamia.	70	Casos y controles	⁶
O' Regan y cols.	Hipokalemia	52	Cohorte	⁷
Milioniis y cols.	Hipokalemia	66	Descriptivo	⁸

En cuanto a las alteraciones electrolíticas relacionadas a fármacos se incluyen por ejemplo a la ciclofosfamida y vincristina como inductoras de SIADH, la hipocalcemia e hipofosfatemia debida a hipoparatiroidismo inducido por L-asparaginasa, entre otros.⁹ Por lo tanto las alteraciones electrolíticas en la leucemia tiene un origen multifactorial las cuales pueden ser clasificadas de acuerdo al estadio del proceso leucémico así como a los fármacos utilizados durante el protocolo terapéutico.

TABLA 2. FARMACOS QUE ALTERAN LOS ELECTROLITOS SERICOS.

ALTERACIONES	FARMACOS	Ref.
Hiponatremia	Clorpropamida, vincristina, ciclofosfamida, polimixina, penicilina.	10
Hipokalemia	Gentamicina, polimixina, cisplatino, diuréticos, antiácidos, anfotericina	11
Hiperkalemia	L- asparaginasa, vincristina, prednisona	12
Hipocalcemia	Polimixina, L-asparaginasa	13

Por otra parte, el síndrome de lisis tumoral es la urgencia hematológica más común relacionada a neoplasias hematológicas.¹⁴ Este síndrome ocurre cuando las células tumorales liberan su contenido al torrente sanguíneo, ya sea espontáneamente o en respuesta a la terapia, seguida de hallazgos característicos de hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia.

Cuando las células cancerígenas se lisan, liberan potasio, fosforo y ácidos nucleicos los cuales son metabolizados a hipoxantinas, xantinas y finalmente a ácido úrico como producto final.¹⁵ La hiperkalemia puede causar arritmias serias y ocasionalmente fatales.¹⁶ La hiperfosfatemia puede causar hipocalcemia secundaria, seguida de tetania, arritmias, crisis convulsivas además de que puede precipitarse en cristales de fosfato cálcico en múltiples órganos (por ejemplo los riñones en donde estos cristales pueden causar lesión renal aguda). El ácido úrico puede inducir falla renal aguda no solo por litiasis intrarenal sino por mecanismos independientes, como vasoconstricción renal, alteraciones en la autorregulación, disminución en el flujo sanguíneo renal, oxidación e inflamación. Este síndrome también libera citocinas que causan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y a menudo falla multiorganica.¹⁷

La excreción renal es el primer mecanismo de depuración de uratos, xantinas y fosfatos, los cuales podrían precipitarse en cualquier parte del sistema colector

renal.¹⁸ El daño tisular inducido por cristales ocurre en el síndrome de lisis tumoral cuando el fosfato cálcico, ácido úrico y xantina se precipitan en el túbulo renal causando inflamación y obstrucción. La baja solubilidad, flujo urinario lento así como niveles altos de sustancias cocrystalizantes favorecen la formación de cristales e incrementan la gravedad del síndrome de lisis tumoral. Altos niveles tanto de ácido úrico y fosfato coloca a los pacientes con síndrome de lisis tumoral en un riesgo particularmente alto para daño renal agudo asociado a cristales, debido a que el ácido úrico se precipita rápidamente en presencia de fosfato cálcico, y el fosfato cálcico se precipita fácilmente en presencia de ácido úrico.¹⁹ Además, el incremento en el pH urinario incrementa la solubilidad del ácido úrico pero disminuye la del fosfato cálcico. En pacientes tratados con alopurinol, la acumulación de xantina, la cual es un precursor del ácido úrico, tiene una baja solubilidad independientemente del pH urinario, pudiendo seguirle la nefrolitiasis o urolitiasis por xantinas.²⁰ El fosfato cálcico puede precipitarse en cualquier parte del cuerpo y dicho riesgo es particularmente alto en pacientes que reciben calcio intravenoso. Cuando el fosfato cálcico se precipita en el sistema de conducción cardíaco, posiblemente fatal, las arritmias pueden ocurrir. La falla renal aguda se desarrolla en los pacientes como resultado de la precipitación de cristales de ácido úrico así como cristales de fosfato cálcico y se exacerba por deshidratación y acidosis desarrollada debido al síndrome de lisis tumoral no sospechado previamente.²¹

En la actualidad el tratamiento de estas alteraciones requiere identificar el trastorno predominante, así como las alteraciones que ponen en riesgo la vida a corto plazo del paciente.²² En este sentido, la corrección aguda de electrolitos requiere un ajuste individual basado en la condición clínica así como la respuesta terapéutica del paciente. El objetivo final es detener la progresión a formas más graves con la consecuente repercusión clínica así como en el pronóstico del paciente.²³

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayoría de los casos de Leucemia aguda linfoblástica ocurre en niños con una incidencia de 3-4/100,000 en pacientes menores a 14 años de edad y 1/100,000 en paciente de 15 años o más. Además, hay un ligero predominio en hombres, en todos los grupos de edad.²⁴

De acuerdo al registro epidemiológico de las neoplasias hematológicas del año 2002, se registraron 10,400 casos nuevos aproximadamente, correspondiendo a Leucemia aguda linfoblástica en alrededor del 10% de total de cánceres diagnosticados en ese año.^{25, 26} En cuanto a la tasa de mortalidad reportada en este mismo año, fue de 6.1 por 100,000 habitantes. A partir de los 35 años la tasa de mortalidad se duplica tanto en hombres como en mujeres y alcanza su máximo en el grupo de 65 años.

En cuanto a la presentación clínica en la población del Hospital General de México se registró el síndrome anémico en alrededor del 78% de todos los pacientes, síndrome febril en un 43% y manifestaciones hemorrágicas en un 35%.^{27, 28,29}

La leucemia linfoblástica aguda se caracteriza por presentar alteraciones predominantemente en leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas.³⁰ Sin embargo existen otras alteraciones que podrían brindar un mayor entendimiento en el pronóstico de estos pacientes. Las infecciones nosocomiales continúan siendo la principal causa de muerte pero complicaciones hemodinámicas o metabólicas también influyen en la mortalidad.

Diversas alteraciones electrolíticas se han relacionado en los pacientes con leucemia aguda relacionado ya sea al dicho proceso o al uso de quimioterapia.

III. JUSTIFICACION

Es de gran importancia llevar a cabo este trabajo de investigación debido a la población atendida en esta institución con diagnóstico confirmado de leucemia aguda linfoblástica. Determinaremos las principales alteraciones electrolíticas en nuestra población en la consulta médica previa al inicio de tratamiento quimioterapéutico además de establecer el vínculo con las alteraciones electrolíticas propias del síndrome de lisis tumoral lo cual podría estar en relación con una mayor mortalidad en estos pacientes.

Además será de gran utilidad conocer si dichas alteraciones electrolíticas correlacionan con un aumento en la mortalidad a 30 días en este grupo de pacientes ya que esto puede derivar en intervenciones de tipo preventiva o terapéutica en etapas más tempranas, tratamiento adecuado del síndrome de lisis tumoral y una disminución en el tiempo de estancia intrahospitalaria de los pacientes. Por lo tanto es importante para la sociedad y la institución la realización del proyecto ya que puede derivar en beneficios a pacientes hospitalizados con estas alteraciones.

IV. HIPOTESIS

Si los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que presentan alteraciones electrolíticas tienen una mayor probabilidad de presentar síndrome de lisis tumoral, entonces habrá un aumento en la mortalidad a 30 días.

V. OBJETIVOS

Establecer en pacientes del Hospital General de México con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica, las principales alteraciones en los electrolitos séricos. Posteriormente se les incluirá en un análisis estadístico que tiene como finalidad, determinar la relación con la mortalidad a 30 días respecto al grupo sin estas alteraciones.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la frecuencia de los desequilibrios electrolíticos.
- Determinar la frecuencia de hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, esto en relación al diagnóstico de síndrome de lisis tumoral.
- Establecer la tasa de mortalidad a los 30 días tanto en el grupo con alteraciones electrolíticas como en el grupo que no las presentan.

VI. METODOLOGIA

a. Tipo y diseño del estudio.

El presente estudio es de tipo retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional.

b. Población y tamaño de la muestra.

La población que conformo este estudio consistió en pacientes adultos que acudieron al servicio de hematología del hospital general de México con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda de *novo*, durante el periodo comprendido del 2008 al 2015. Por tratarse de un estudio descriptivo no se calculara tamaño de la muestra, tomando por conveniencia a pacientes diagnosticados en este periodo.

c. Criterios de selección

- Criterios de inclusión

- Cualquier genero
- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda sin haber recibido tratamiento previo

- Criterios de Exclusión

- Pacientes embarazadas
- Pacientes con ingesta previa de fármacos que alteren el equilibrio electrolítico.

- Diagnóstico previo de diabetes mellitus, insuficiencia renal aguda o crónica, insuficiencia hepática.
- Pacientes en recaída de la enfermedad.
- Pacientes que hayan sido referidos de otro hospital en el último mes.
- **Criterios de Eliminación.**
- Pacientes que cuenten con estudios de laboratorio incompletos en su expediente clínico.
- **Criterios de rescate**
- No es necesario

d. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.

TABLA 3. Variables independientes

VARIABLES	TIPO	UNIDAD	DEFINICION OPERACIONAL
Hipernatremia	Cualitativa Nominal	0 / 1 *Para esta operabilizacion Normal es 0 y anormal es 1	Concentración elevada de ion Na en unidad de volumen de suero
Hiponatremia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración disminuida de ion Na en unidad de volumen de suero
Hiperkalemia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración elevada de ion K en unidad de volumen de suero
Hipokalemia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración disminuida de ion K en unidad de volumen de suero

Hipercloremia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración elevada de ion Cl en unidad de volumen de suero
Hipocloremia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración disminuida de ion Cl en unidad de volumen de suero
Hipercalcemia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración elevada de ion Ca en unidad de volumen de suero
Hipocalcemia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración disminuida de ion Ca en unidad de volumen de suero
Hiperfosfatemia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración elevada de ion P en unidad de volumen de suero
Hipofosfatemia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración disminuida de ion P en unidad de volumen de suero
Hipermagnesemia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración elevada de ion Mg en unidad de volumen de suero
Hipomagnesemia	Cualitativa Nominal	0 / 1	Concentración disminuida de ion Mg en unidad de volumen de suero
Sodio	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion sodio en unidad de volumen de suero

Potasio	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion potasio en unidad de volumen de suero
Cloro	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion cloro en unidad de volumen de suero
Calcio	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion calcio en unidad de volumen de suero
Fosforo	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion fosforo en unidad de volumen de suero
Magnesio	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion magnesio en unidad de volumen de suero
Síndrome de lisis tumoral	Cualitativa Nominal	SI/NO	Síndrome clínico que deriva de la lisis celular con salida posterior del contenido intracelular

Tabla 4. Variables dependientes.

VARIABLES	TIPO	UNIDAD	DEFINICION OPERACIONAL
Muerte	Cualitativa Nominal	SI/NO	Cese de la vida
Refractariedad terapéutica	Cualitativa Nominal	SI/NO	≥ 5% blastos en medula ósea posterior a completar tratamiento

VII. PROCEDIMIENTO

Se estudiaron a 194 pacientes con diagnóstico de LAL de *novo* atendidos en el hospital general de México que contaran con perfil de electrolitos completos al diagnóstico. Se incluyeron a pacientes diagnosticados en el periodo de 2008 al 2015, dado que se tomaron expedientes a conveniencia no fue necesario la firma del consentimiento informado. El análisis de los electrolitos séricos se realizó al diagnóstico, de manera retrospectiva.

VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (Tabla 5)

ETAPA	Abril 2016	Mayo 2016	Junio 2016	Julio 2016
Diseño del proyecto	+++			
Captura de información		+++		
Análisis			+++	
Redacción de tesis				+++

IX. ANALISIS ESTADISTICO

Utilizaremos el programa estadístico SPSS versión 20.0 en donde se introducirá la base de datos con el fin de analizar las variables incluidas en este estudio. El impacto de cada una de las alteraciones electrolíticas sobre la supervivencia temprana a estimar, será a través del análisis por el método χ^2 . Se consideró un valor estadísticamente significativo <0.05 . A través del análisis de Kaplan-Meier determinaremos la distribución de la supervivencia en nuestra muestra poblacional. Mediante el análisis de cox intentando determinar si las variables independientes (alteraciones electrolíticas e incidencia de síndrome de lisis tumoral) se relacionan con variaciones en la función de supervivencia a 30 días. Por último mediante la prueba de T se realizara comparación de medias para asociación entre el inicio y fin del seguimiento (30 días). Se expresaran en porcentajes, proporciones y gráficos según convenga.

X. RESULTADOS

De los 287 pacientes con leucemia linfocítica de *novo* diagnosticados entre los años 2008 al 2015, 194 cumplieron con los criterios de inclusión. El 55.7% (n=108) correspondieron al sexo masculino y 44.3% (n=86) correspondieron al sexo femenino.

Matriz de componentes principales	
Componente 1	Bilirrubina (BT y BD) y FA.
Componente 2	AST, ALT.
Componente 3	Acido úrico, GGT y DHL.
Componente 4	Potasio, fosforo
Componente 5	Leucocitos, Urea, cloro
Componente 6	Sodio
Componente 7	Edad, plaquetas.
Componente 8	Creatinina, glucosa

Tabla 6. Matriz de componentes principales. Se realizó una rotación Varimax, una correlación KMO y una prueba de esfericidad de Bartlett.

Debido a la falta de fuerza de asociación entre los electrolitos de manera conjunta se decidió hacer el análisis de manera individual y correlacionarlos con la edad y la cuenta de leucocitos al diagnóstico.

La media de edad 30 años, mediana de 26, rango de 16 a 65.

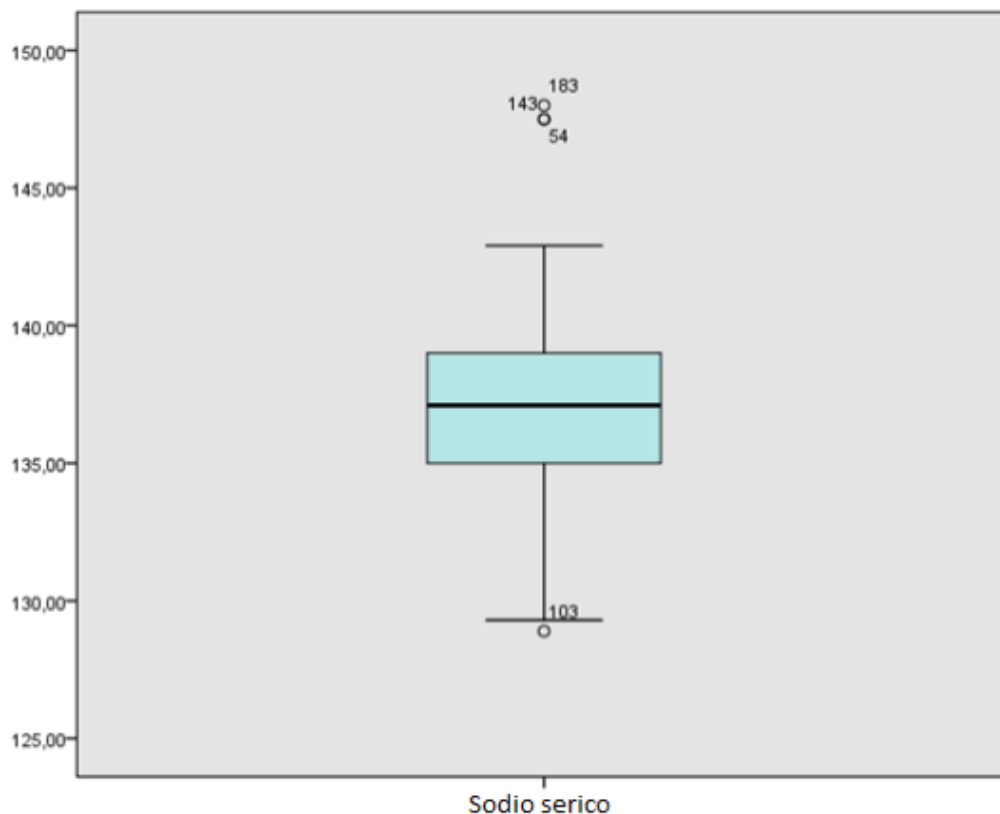
Por agrupación el sexo femenino tuvo una media de 33 años y el sexo masculino de 29. Al realizar la diferencia de medias entre ambos géneros no se apreció una diferencia significativa ($p=0.769$, IC 95% 1.16441 a 8.40493).

La media de cuenta de leucocitos 48,86 con una mediana de 8.08 (rango 0-690 000). La media para el sexo femenino es de 64 000 (rango de 0 a 690 000) y para el sexo masculino 36,000 (rango 0.36 a 362 000). Al realizar un análisis de las diferencias de medias se encontró una diferencia significativa entre la cuenta de leucocitos acorde al género ($p=.002$, IC 95% 1.46525 a 55.78729).

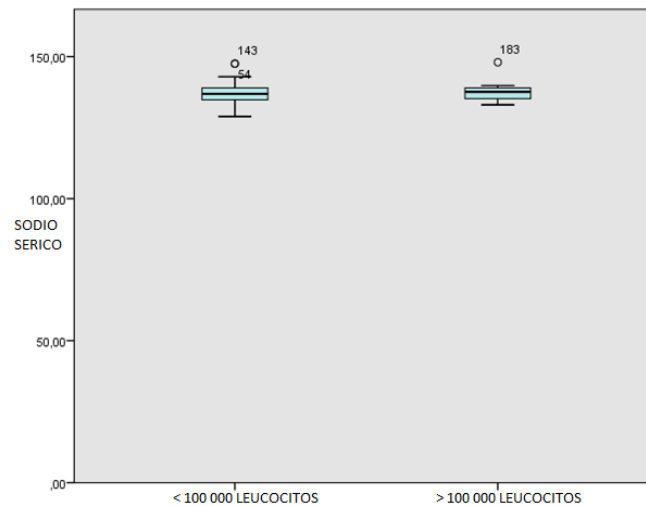
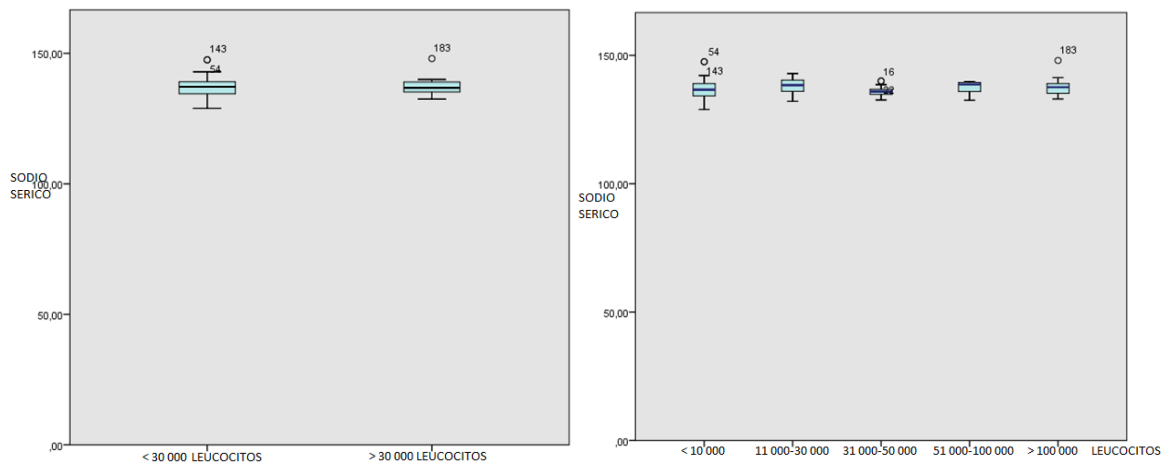
Acorde a la cifra de leucocitos 36.6% se consideraron hiperleucocitarios (n=71). El numero pacientes con menos de 100 000 leucocitos fueron 162 (83.5%) y con más de 100 000 leucocitos fueron 32 (16.5%). En cuanto a la estratificación de los leucocitos se estableció como sigue:

Tabla 6. Estratificación de leucocitos	
Grupo 1	0 a 1×10^4 / μ l leucocitos, correspondiente al 50.5% (n=98).
Grupo 2	1×10^4 / μ l a 3×10^4 leucocitos, correspondiente al 12.4% (n=24).
Grupo 3	3×10^4 / μ l a 5×10^4 leucocitos, correspondiente al 11.3% (n=22).
Grupo 4	5×10^4 / μ l a 1×10^5 leucocitos, correspondiente al 8.8% (n=17).
Grupo 5	$\geq 1 \times 10^5$ leucocitos, correspondiente al 17% (n=33)

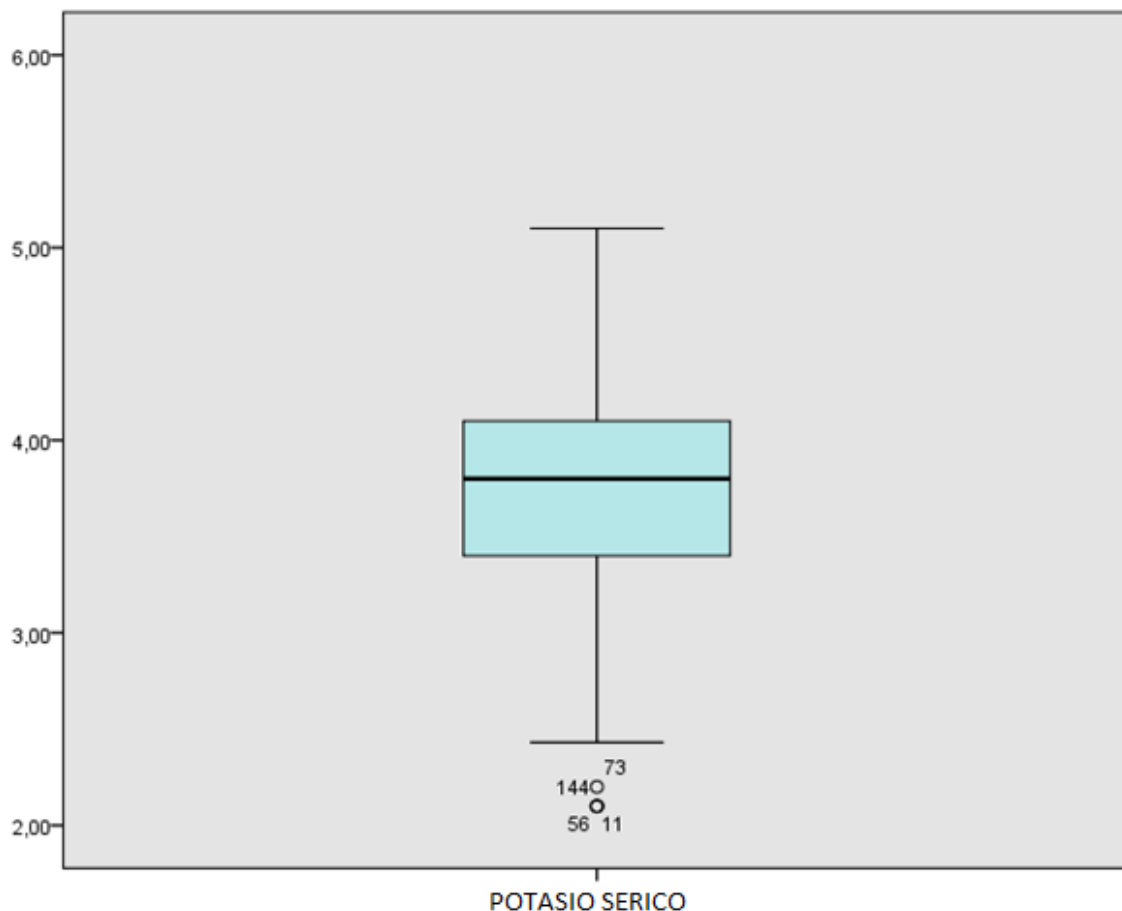
Sodio. En el análisis del sodio la media determinada al momento del diagnóstico fue de 136.9, con mediana de 137.1 con un rango de 128.9 a 148, varianza 10.4. De acuerdo al género, para mujeres la media fue de 136.8, con mediana de 137.7 con un rango de 131.3 a 142.1, varianza de 7.2; por otra parte, para los hombres la media fue de 136.9, con mediana de 136.8, con un rango de 128.9 a 148, varianza de 13. Al realizar la subdivisión de acuerdo a la edad se realizó una diferencia de medias en pacientes tomando en cuenta la edad limítrofe de 55 años. Los mayores de 55 años fueron 12 (6.2%) y los menores de 55 años fueron 182 (93.8%). La media en el grupo de menores de 55 años fue de 136.8 con un rango de 128.9 a 148; en el grupo de mayores de 55 años la media fue de 137 con un rango de 131.5 a 141.2. Al realizar la diferencia de medias no se encontró una diferencia significativa entre el sodio al momento del diagnóstico ($p=0.924$, IC 95% inferior -2.05214 y superior de 1.75233).



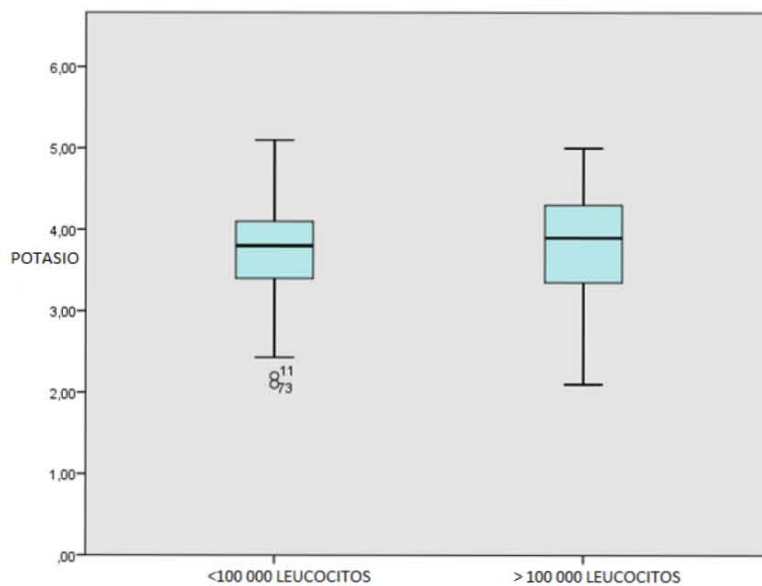
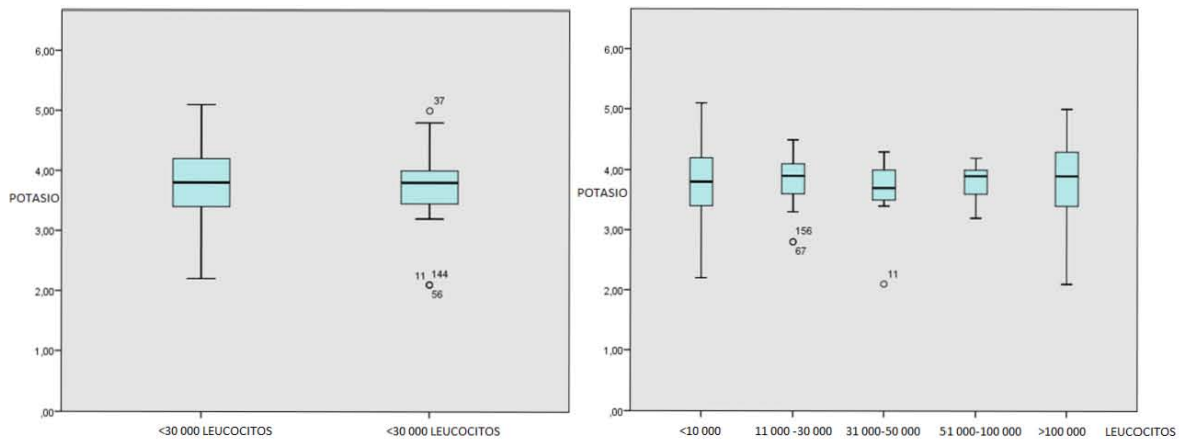
En cuanto a la diferencia de medias acorde a la cuenta de leucocitos se realizó un análisis de diferencia de medias en 3 puntos de corte de la cuenta a los 10 000, 30 000 y 100 000, de los cuales solo fue significativo en el punto de corte de 30 000 ($p=0.014$, IC 95% inferior -1.59601 y superior de 0.22675). Cabe resaltar que aunque no fue significativa la cuenta leucocitaria en los pacientes con más de 10 000 leucocitos tuvieron una media mayor (137.2469) que aquellos con leucocitos menor a 10 000 (136.5622).



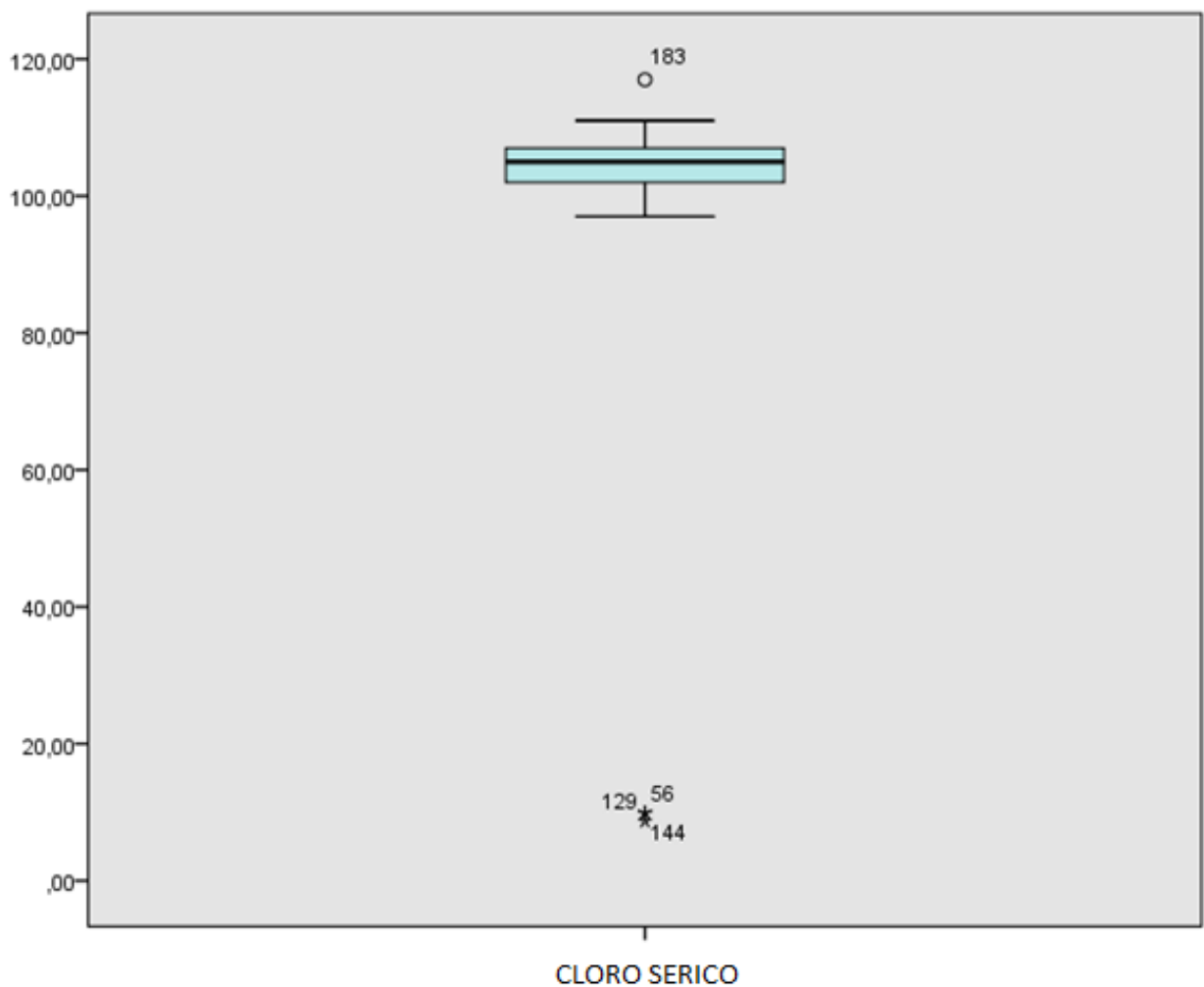
Potasio. En el análisis del potasio la media determinada al momento del diagnóstico fue de 3.8, con mediana de 3.8 y rango de 2.1 a 5.1, varianza de .306. De acuerdo al género, para mujeres la media fue de 3.72, con mediana de 3.8 y rango de 2.1 a 4.7, varianza de .259; por otra parte para los hombres la media fue de 3.87, con mediana de 3.85 y rango de 2.1 a 5.1, varianza de .337. Al realizar la subdivisión de acuerdo a la edad se realizó una diferencia de medias en pacientes tomando en cuenta la edad límite de 55 años. La media en el grupo de menores de 55 años fue de 3.82 con un rango de 2.1 a 5.1; en el grupo de mayores de 55 años fue de 3.57 con un rango de 3.2 a 4.0.



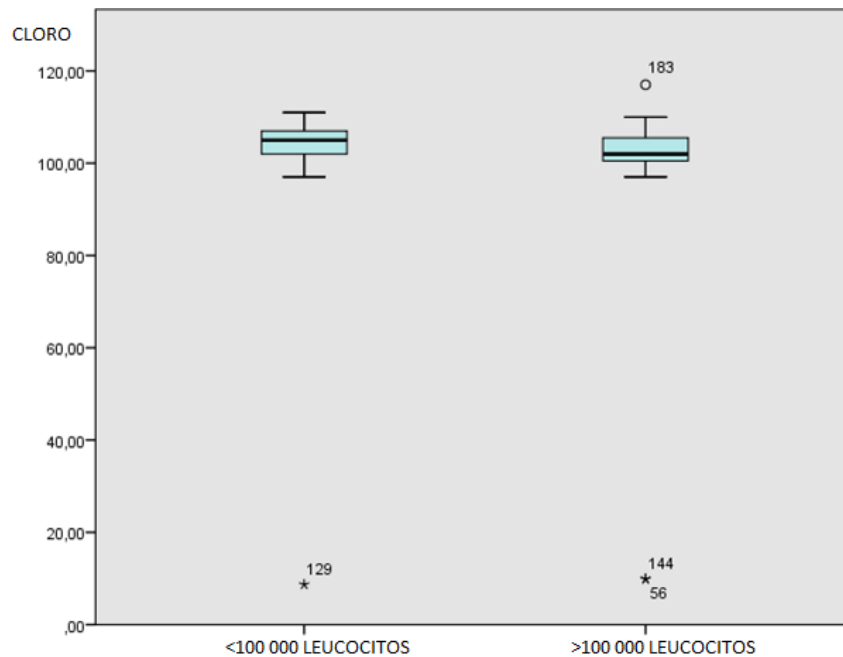
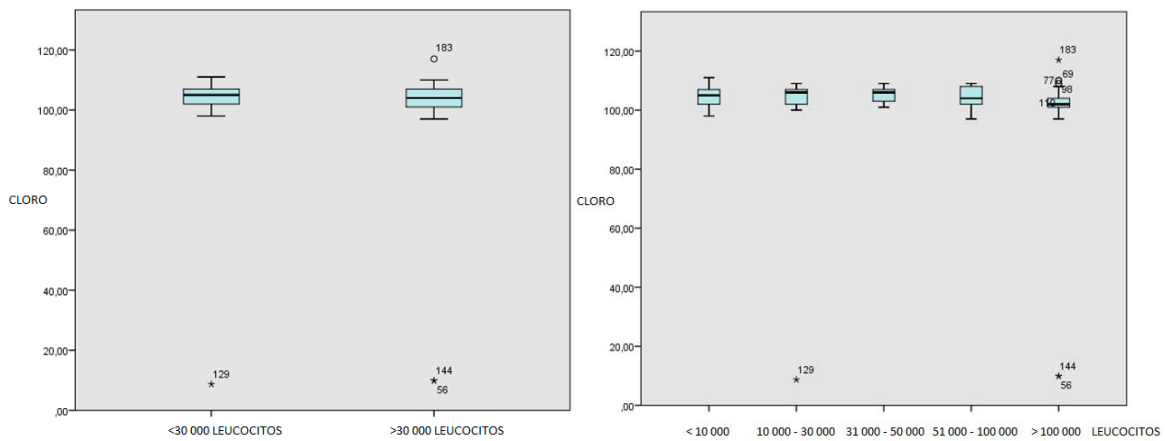
En cuanto a la diferencia de medias acorde a la cuenta de leucocitos se realizó un análisis con 3 puntos de corte de la cuenta a los 10 000, 30 000 y 100 000, los cuales no fueron estadísticamente significativo.



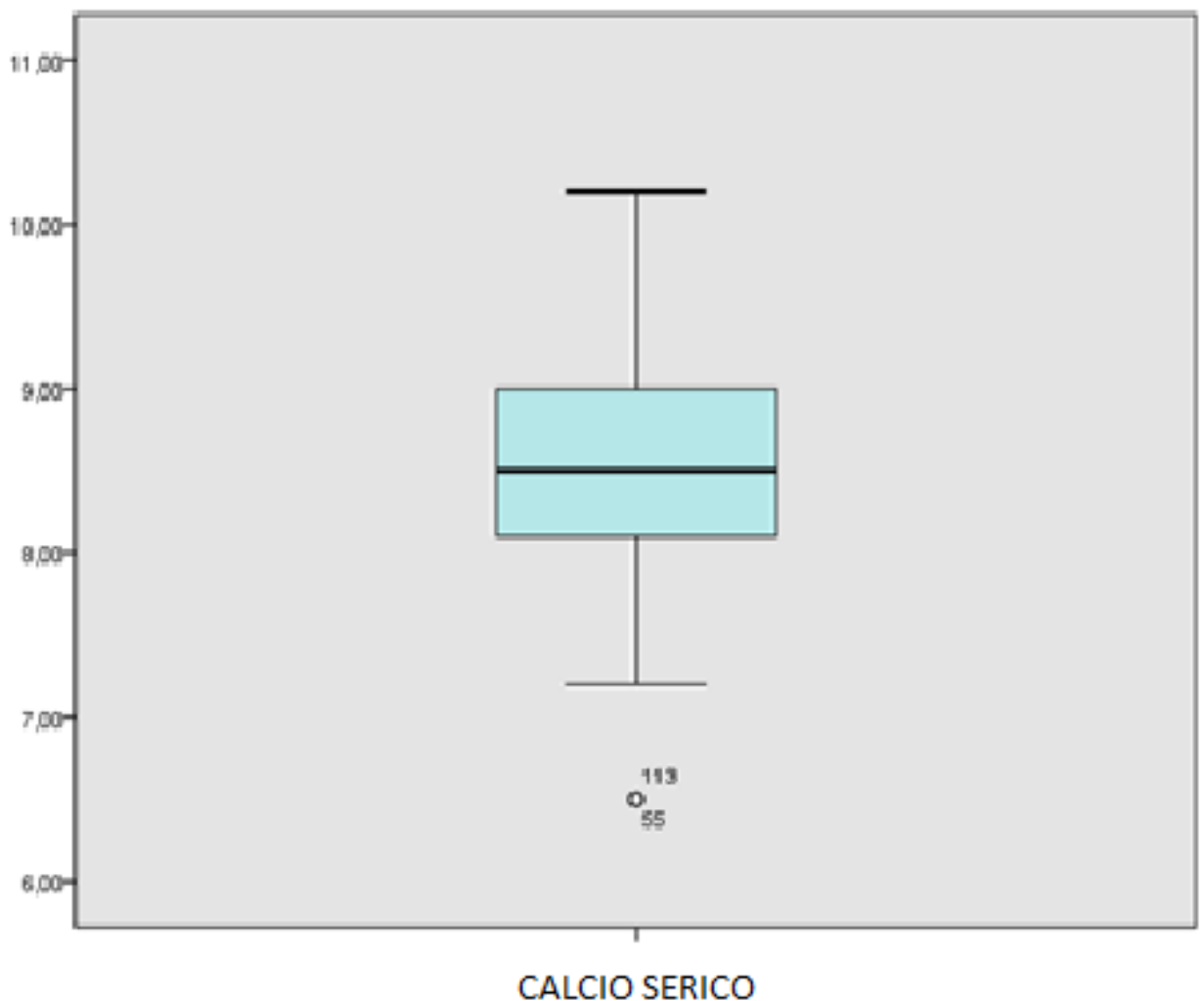
Cloro. En el análisis del cloro la media determinada al momento del diagnóstico fue de 103.21, con mediana de 105.0, rango de 8.7 a 117 y varianza de 150.94. De acuerdo al género, para mujeres la media fue de 101.45, mediana de 105, rango mínimo de 8.7 y máxima de 110, varianza de 320.56; para los hombres la media fue de 104.62, mediana de 105, rango mínimo de 97 y máximo de 117, varianza de 13.11. Al realizar la subdivisión de acuerdo a la edad se realizó una diferencia de medias en pacientes tomando en cuenta la edad limítrofe de 55 años. La media en el grupo de menores de 55 años fue de 103.19 con un rango de 8.7 a 117; en el grupo de mayores de 55 años fue de 103.58 con un rango de 97 a 109.



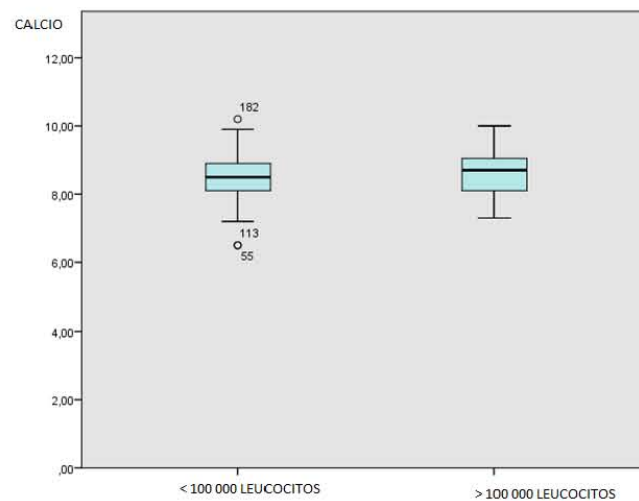
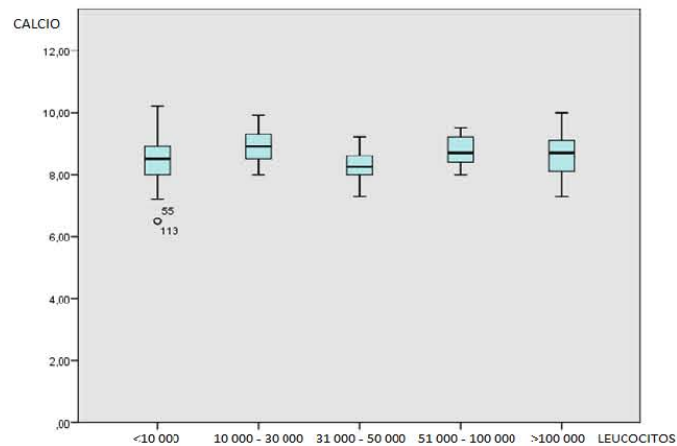
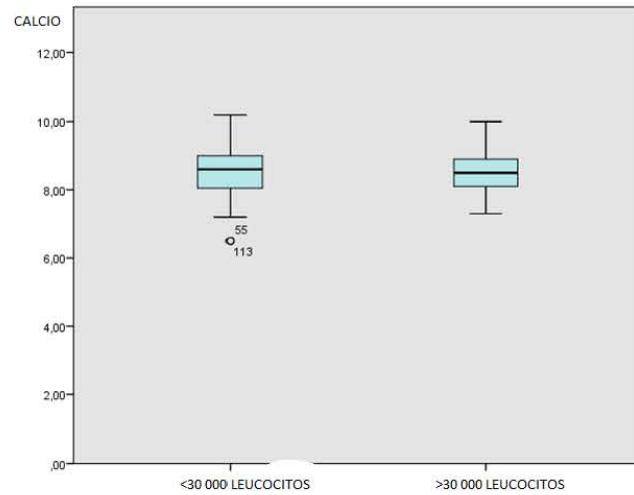
En cuanto a la diferencia de medias acorde a la cuenta de leucocitos se realizó un análisis con 3 puntos de corte de la cuenta a los 10 000, 30 000 y 100 000, de los cuales fueron estadísticamente significativo el punto de corte de 10 000 ($p=.023$, IC 95% Inferior -0.05402 y superior 6.85619), así como 100 000 ($p=.000$, IC 95% Inferior 1.86068 y superior 11.07852).



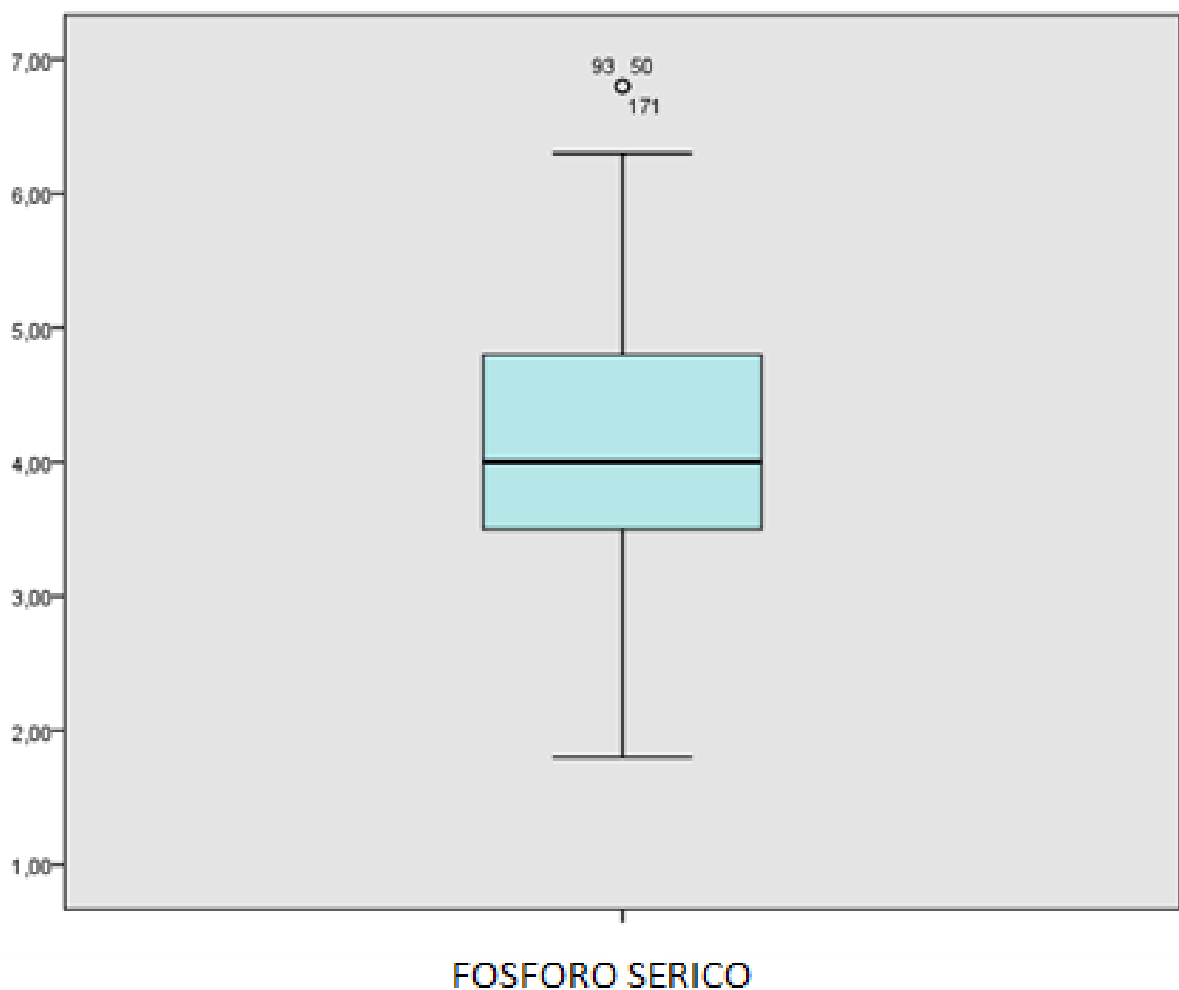
Calcio. En el análisis del calcio la media determinada al momento del diagnóstico fue de 8.52 con mediana de 8.5, rango mínimo de 6.5 y máximo de 10.2, varianza de .453. De acuerdo al género las mujeres tuvieron una media de 8.56, mediana de 8.55, rango mínimo de 7.3 y máximo de 9.9, varianza de .419; para los hombres la media fue de 8.4898, mediana de 8.5, rango mínimo de 6.5 y máximo de 10.2, varianza de .482. Al realizar la subdivisión de acuerdo a la edad se realizó una diferencia de medias en pacientes tomando en cuenta la edad limítrofe de 55 años. La media en el grupo de menores de 55 años fue de 8.52 con un rango de 6.5 a 10.2; en el grupo de mayores de 55 años fue de 8.42 con un rango de 7.8 a 9.2.



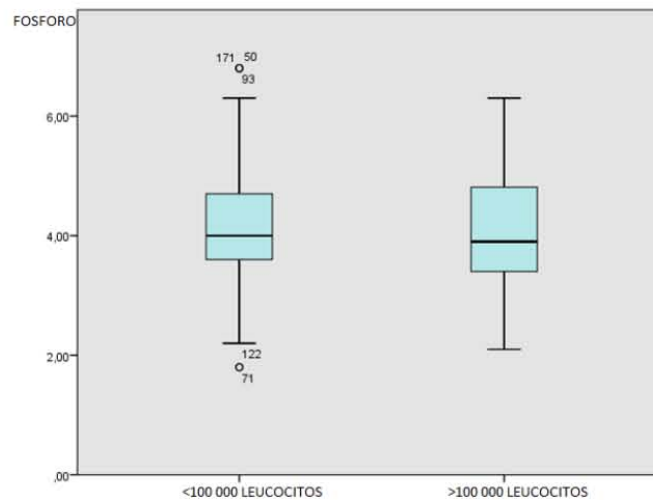
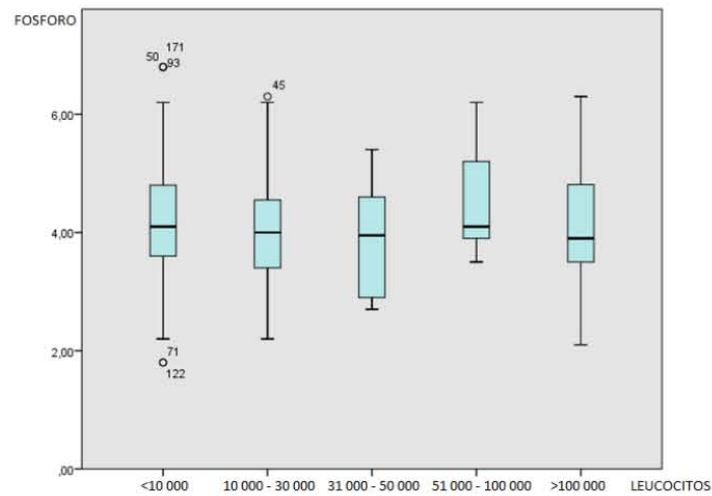
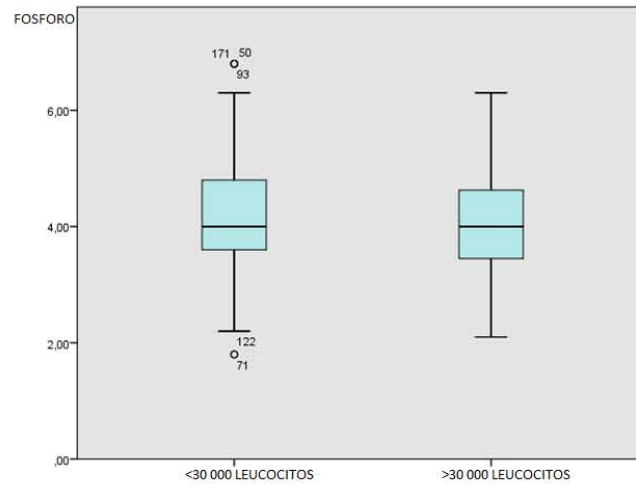
En cuanto a la diferencia de medias acorde a la cuenta de leucocitos se realizó un análisis con 3 puntos de corte de la cuenta a los 10 000, 30 000 y 100 000, los cuales no fueron estadísticamente significativo.



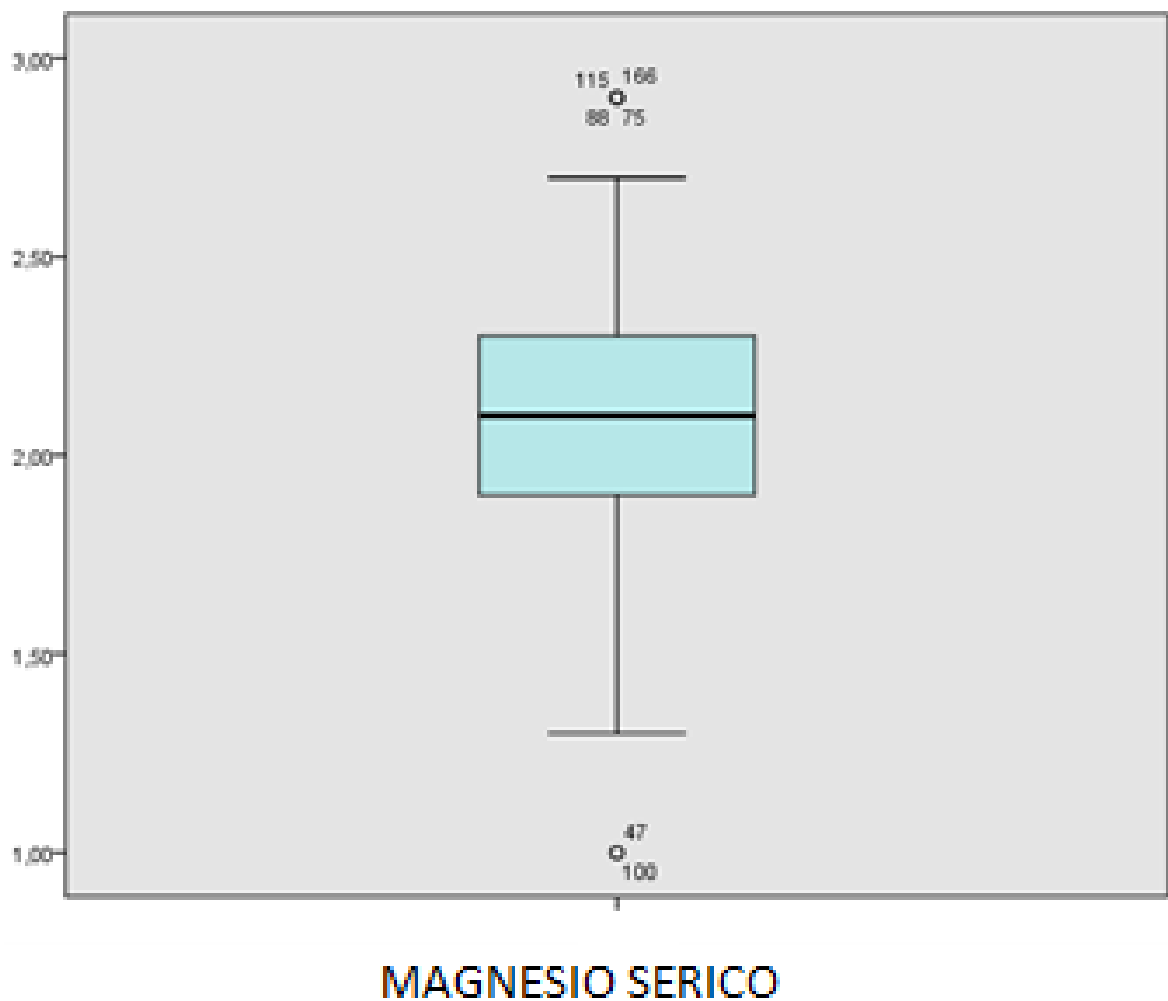
Fosforo. En el análisis del fosforo la media determinada al momento del diagnóstico fue de 4.10 con mediana de 4.0, rango mínimo de 1.8 y máximo de 6.8, varianza de 1.039. De acuerdo al género las mujeres tuvieron una media de 3.98, mediana de 4, rango mínimo de 2.1 y máximo de 6.3, varianza de .653; en hombres la media fue de 4.20, mediana de 4, rango mínimo de 1.8 y máximo de 6.8, varianza de 1.33. Al realizar la subdivisión de acuerdo a la edad se realizó una diferencia de medias en pacientes tomando en cuenta la edad limítrofe de 55 años. La media en el grupo de menores de 55 años fue de 4.09 con un rango de 1.8 a 6.8; en el grupo de mayores de 55 años fue de 4.22 con un rango de 3.5 a 4.5.



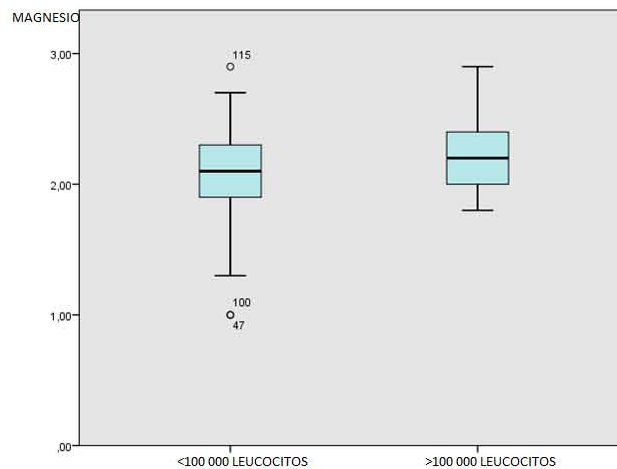
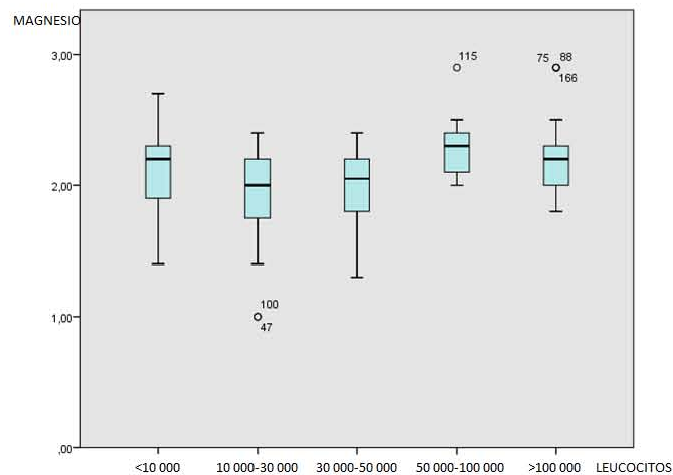
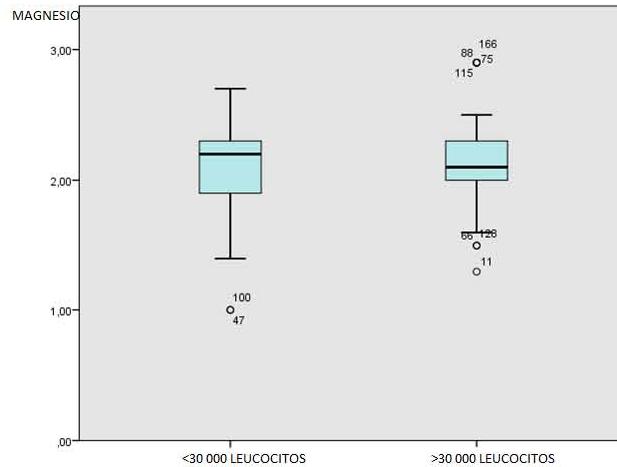
En cuanto a la diferencia de medias acorde a la cuenta de leucocitos se realizó un análisis con 3 puntos de corte de la cuenta a los 10 000, 30 000 y 100 000, los cuales no fueron estadísticamente significativo.



Magnesio. En el análisis del magnesio la media determinada al momento del diagnóstico fue de 2.1 con mediana de 2.1, rango de 1 a 2.9 y una varianza de .099. De acuerdo al género las mujeres tuvieron una media de 2.08, mediana de 2.02, rango mínimo de 1 y máximo de 2.9, varianza .129; en hombres la media fue de 2.11 con mediana de 2.2, rango mínimo de 1.3 y máximo de 2.6, varianza de .076. Al realizar la subdivisión de acuerdo a la edad se realizó una diferencia de medias en pacientes tomando en cuenta la edad limítrofe de 55 años. La media en el grupo de menores de 55 años fue de 2.08 con un rango de 1.0 a 2.9; en el grupo de mayores de 55 años fue de 2.30 con un rango de 2.0 a 2.5.



En cuanto a la diferencia de medias acorde a la cuenta de leucocitos se realizó un análisis con 3 puntos de corte de la cuenta a los 10 000, 30 000 y 100 000, los cuales no fueron estadísticamente significativo.



La principal alteraciones electrolítica en nuestra población fue la hipokalemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia.

Las determinaciones de electrolitos no muestran una correlación con la cifra de leucocitos. Semejante a otros pacientes críticos, el potasio es el electrolito más lábil, pero cuando se asocia a falla renal, alteraciones en el calcio y fosforo, sugieren la presencia de lisis tumoral.

XI. DISCUSION

Las alteraciones electrolíticas se encuentran de forma frecuente en las neoplasias, siendo descritos secundarios a un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética o a síndrome paraneoplásico. Si bien pueden presentarse de forma aislada o múltiple, esta última es más frecuente asociada sobre todo al síndrome de lisis tumoral.

Si bien la etiología de las manifestaciones electrolíticas es variada, en el contexto del síndrome de lisis tumoral, ocurre liberación de componentes citoplasmáticos

El efecto Warburg consiste en el aumento de la utilización de la glucosa a través de la glucólisis anaeróbica, aun en presencia de oxígeno, fenotipo común de las células cancerosas. Esto se debe a desregulación de las vías centrales moleculares y bioquímicas, como por ejemplo, la alteración en la señalización de los factores de crecimiento. Por otra parte se desencadena el proceso de apoptosis en las células normales, secundario a la disminución de pH intra y extracelular, con la consecuente liberación del contenido intracelular.

Por lo tanto es esperado, en primer lugar, una elevación en los niveles de lactato según el curso habitual de la enfermedad. Al inicio de nuestro estudio consideramos probable una mayor elevación de lactato en pacientes con mayor incidencia del síndrome de lisis tumoral con el consecuente peor

pronóstico en estos pacientes. En segundo lugar, ciertas alteraciones electrolíticas son más probables específicamente las propias del síndrome de lisis tumoral. En nuestro estudio semejante a otros autores las principales alteración electrolíticas fueron hipokalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia Sin embargo no hubo relación estadísticamente significativa con la mortalidad a 30 días en cualquiera de estas alteraciones encontradas. Hay que destacar que este estudio fue en una muestra de pacientes tomados de forma retrospectiva, con las limitantes propias del estudio. Sería de gran importancia incluir a pacientes en estudios prospectivos, observacionales que confirmen el papel que desempeñan estas alteraciones, además de esclarecer la etiología de las mismas con la finalidad de realizar una oportuna corrección e intentar mejorar el pronóstico de los pacientes.

XII. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

En conclusión, las alteraciones electrolíticas son frecuentes y pueden incrementar la morbilidad durante la terapia de inducción y en diversas circunstancias la mortalidad. Es importante el monitoreo durante el seguimiento de los pacientes, ya que la mayoría de las alteraciones no aparecen al diagnóstico sino posterior a al inicio de la quimioterapia.

XIII. ASPECTOS BIOETICOS Y DE SEGURIDAD

Al tratarse de un estudio retrospectivo que utilizo la revisión de expedientes durante un periodo específico de tiempo no se requirió firma de consentimiento informado.

XIV. RECURSOS DISPONIBLES

Expedientes clínicos, sistema electrónico de estudios de laboratorio. Sistemas operativos informáticos.

XV. RECURSOS NECESARIOS

Ninguno

XVI. REFERENCIAS

1. Rasool, Farooq, Malik, Shaukat, Manan et al. Assessment of circulating biochemical markers and antioxidative status in acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) patients. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2015; 22, 106-111.
2. O'Regan, Carson, Chesney, Drummond. Electrolyte and acid-base disturbances in the management of Leukemia. *Blood*, 1977; 49 (3): 345-353.
3. Milionis, Bourantas, Siamopoulos, Elisaf. Acid-Base and Electrolyte Abnormalities in patients with acute leukemia. *American Journal of Hematology*, 1999. 62; 201-207
4. Olgar S, Ytgin, Cetin M, Aras T, Akhan. O. Electrolyte abnormalities at diagnosis of acute lymphocytic leukemia may be a clue for renal damage in long-term period. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 ;27(4):202-206
5. Rampello E, Fricia T, Malaquarnera M. The management of tumor lysis síndrome. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(8):438-447
6. Deremer DL, Listun C., Natarajan K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther*. 2008;30(11):1956-1975
7. Levinson SS, Elin RJ, Yam L. Light chain proteinuria and lysozymuria in a patient with acute monocytic leukemia. *Clin Chem*. 2002;48(7):1131-1132
8. Wulf GG, Jahns-Streubel G, Strutz F, Basenau D, Hüfner M, Buske C et al . Paraneoplastic hypokalemia in acute myeloid leukemia: a case of renin activity in AML blast cells. *Ann Hematol*. 1996;73(3):139-141.
9. DeLellis RA, Xia L. Paraneoplastic endocrine syndromes: a review. *Endocr Pathol*. 2003;14(4):303-317
10. Lanlado- Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol*. 2009;26(4):223-227
11. Gupta N, Gupta SK, Rathi S, Sharma SK, Mahapatra M, Seth T et al. Acute lymphoblastic leukemia presenting as non-oliguric renal failure and hypertension *Leuk Res*. 2010;34(7):150-151

12. Turkmen K, Altintepe L, Guney I, Aydogdu I, Koc O, Erkut MA et al. Uncontrolled hypertension secondary to leukemic cell infiltration of kidneys in a hemodialysis patient. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2010;3:65-68
13. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011 May 12;364(19):1844-1854
14. Morales-Polanco M, Javier Jimenez-Balderas F, Buitron L, Gutierrez L, Paredes-Gonzalez E. Rhabdomyolysis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Res.* 1997;28(3):377-81
15. Truica CI, Frankel SR. Acute rhabdomyolysis as a complication of cytarabine chemotherapy for acute myeloid leukemia: case report and review of literature. *Am J Hematol.* 2002;70(4):320-3
16. Shima E, Hino M, Yamane T, Aoyama Y, Nakamae H, Yamamura R et al. Acute rhabdomyolysis following administration of high-dose, cyclophosphamide: case report. *Ann Hematol.* 2002;81(1):55-6
17. Funada H, Shirasaki H, Matsuda T, Akasofu M. Rhabdomyolysis complicating polymicrobial sepsis in a patient with acute leukemia. *Intern Med.* 1996;35(1):36-38
18. Gordon JK, Magid SK, Maki RG, Fleisher M, Berman E. Elevations of creatine kinase in patients treated with imatinib mesylate (Gleevec). *Leuk Res.* 2010;34(6):827-829
19. Calretas S, Leitão S, Cortesão E, Espadana AI, Santos RM, Porto A. Acute myelogenous leukemia presenting as diabetes insipidus. *Acta Med Port.* 2004;17(5):405-408
20. Parasole R, Petruzzello F, Menna G, Mangione A, Cianciulli E, Buffardi S, et al. Central nervous system complications during treatment of acute lymphoblastic leukemia in a single pediatric institution. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(6):1063-1071.
21. Calretas S, Leitao S, Cortesao E, Espadana AI, Santos RM, Porto A. [Acute myelogenous leukemia presenting as diabetes insipidus]. *Acta Med Port.* 2004;17(5):405-8

22. Wössmann W, Borkhardt A, Gossen R, Göbel FJ, Reiter A. Acute myeloid leukemia presenting with diabetes insipidus. *Eur J Pediatr.* 2002 Mar;161(3):161-162
23. Vyas V, Shah SA, Patel KM, Parekh BB, Nath SV, Hussain BM. Acute lymphocytic leukemia CNS disease presenting as central diabetes insipidus. *J Assoc Physicians India.* 2002;50:281-282
24. Nieboer P, Vellenga E, Adriaanse R, van de Loosdrecht AA. Central diabetes insipidus preceding acute myeloid leukemia with t(3;12)(q26;p12). *Neth J Med.* 2000 ;56(2):45-47
25. Coners K, Woods SE, Webb M. Dual paraneoplastic syndromes in a patient with small cell lung cancer: a case report. *J Med Case Reports.* 2011;5(1):318
26. Ho KM, Leonard A. Risk factors and outcome associated with hypomagnesemia in massive transfusion. *Transfusion.* 2011;51(2):270-276
27. Sheen E, Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* 2011;56(4):931-50
28. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press.* 2010;8(2):72-81
29. Sutherland SM, Hong DK, Balagtas J, Gutierrez K, Dvorak CC, Sarwal M. Liposomal amphotericin B associated with severe hyperphosphatemia. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 ;27(1):77-79
30. Mendoza D, Connors S, Lane c, Stehnach S. Liposomal amphotericin B as a cause of pseudohyperphosphatemia. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):645-646