



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

“Incidencia, perfil y desenlace en pacientes  
pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda e  
Hiperleucocitosis en el Hospital Infantil de México “  
Federico Gómez”. 2015 – 2020.”

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA

**MEDICINA CRÍTICA PEDIATRICA**

PRESENTA

**Dr. Juan Ángel Mejía Alba**

Directora de Tesis: Dra. Maribelle Hernández Hernández



Ciudad de México, 10 de Junio 2020



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.



# ÍNDICE

	<b>Página</b>
1. INTRODUCCION .....	4
2. ANTECEDENTES.....	5
3. MARCO TEÓRICO .....	7.
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	13.
5. JUSTIFICACIÓN.....	13.
6.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	14
7. OBJETIVOS.....	14.
8. MATERIAL Y MÉTODO.....	15.
Diseño de estudio.....	15.
Criterios de selección .....	15.
Descripción de variables.....	16.
Descripción del método .....	17.
9. ANALISIS.....	18.
10. CONSIDERACIONES ETICAS .....	18.
11. RESULTADOS .....	19.
12. DISCUSION.....	22
13. CONCLUSIONES .....	23.
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	24.
15. BIBLIOGRAFÍA.....	25.
16. LIMITACIONES DE ESTUDIO.....	26.
17. ANEXOS.....	27.

## **Introducción.**

El cáncer en la infancia representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, sin embargo no siempre las causas de muerte se relacionan directamente con la enfermedad neoplásica. Las complicaciones en etapas tempranas al diagnóstico no son infrecuentes.

El desenlace de las complicaciones no solo es influenciado por las características del cuadro clínico y su evolución, si no depende en gran medida de las intervenciones tempranas enfocadas a identificar alto riesgo de morbimortalidad, así como el tratamiento inmediato de las condiciones que amenacen en el corto y mediano la función orgánica.

Por tales motivos es de suma importancia para el clínico relacionado con los pacientes pediátricos en estado crítico, conocer el panorama de las emergencias relacionadas a enfermedades oncológicas en la infancia. Hablando de las neoplasias en pediatría, la Leucemia Linfoblástica Aguda resalta por encima de la mayoría de las neoplasias, por su alta frecuencia. Con el paso del tiempo, el diagnóstico temprano se ha vuelto cada vez más accesible, con lo cual se ha podido categorizar y describir las características; demográficas, clínicas, bioquímicas y de respuesta al tratamiento en estos pacientes.

Las publicaciones asociadas a las emergencias oncológicas en pediatría, nos llevan a prestar especial atención en las situaciones respiratorias, metabólicas, neurológicas, infecciosas y hematológicas. En este trabajo nos dimos a la tarea de recopilar y analizar el perfil clínico, bioquímico y demográfico de los pacientes con una de las más importantes causas de morbimortalidad en la Leucemia Linfoblástica Aguda, como es Hiperleucocitosis, condición que no solo por la cuenta celular elevada representa altos riesgos de lesión orgánica, si no que conlleva a la par riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas frecuentes como el Síndrome de Lisis Tumoral.

Con esta revisión, demostramos un perfil relevante en población mexicana, que contribuirá al médico en cuidados críticos a identificar parámetros clínicos y bioquímicos de alto riesgo de complicaciones. Para una intervención temprana, prevención de complicaciones y reducción de mortalidad en esta etapa de diagnóstico y tratamiento.

## **Antecedentes.**

La leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es considerada como la neoplasia infantil más frecuente, nos encontramos ante un verdadero problema de salud pública a nivel mundial. En México las cifras oficiales también la ubican como la neoplasia más frecuente en este grupo de edad.<sup>(1)</sup>

A pesar de los avances en tratamiento y la mejora en sobrevida, se estima que entre un 2 - 4 % de los pacientes con Leucemia cursan con mortalidad asociada al tratamiento o a la propia carga tumoral. La mayoría se atribuyen a infecciones, sangrado/trombosis, Hiperleucocitosis, Leucostasis, Síndrome de lisis tumoral.

Los reportes de la asociación de Hiperleucocitosis en leucemia infantil varían entre 9 – 13% de los casos para LLA. Representa un marcador de mal pronóstico al recibir tratamiento.<sup>(2)</sup> Muchos pacientes pueden cursar asintomáticos, sin embargo, con una cuenta leucocitaria mayor a 100 000 por microlitro, debe existir una alta sospecha de complicaciones orgánicas, y una exploración dirigida a signos y síntomas de Leucostasis.

Las complicaciones asociadas, resultan en alteraciones metabólicas por Síndrome de Lisis Tumoral (SLT), Lesión Renal Aguda (LRA), Coagulación Intravascular Diseminada (CID). Las lesiones orgánicas más frecuentes son en Sistema Nervioso Central y Pulmones.<sup>(2)(3)</sup>

Las manifestaciones clínicas asociadas a lesión neurológica son alteraciones del estado mental, cefalea, alteraciones visuales, crisis convulsivas, estado comatoso. La complicación más grave es la Hemorragia Intracraneal (HIC) secundaria a la hiperviscosidad y/o trombocitopenia. El riesgo de HIC aumenta con una cuenta total de leucocitos mayor de 250,000/mm<sup>3</sup>, la probabilidad de muerte temprana secundaria a la Hiperleucocitosis es del 5% a 8% en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.<sup>(4)</sup>

Ha aumentado la evidencia que indica que no solo el aumento de la viscosidad, si no la interacción adhesiva entre el endotelio dañado y las células leucémicas provocan Leucostasis. Los Blastos leucémicos son activados por Citocinas y toxinas liberadas por células endoteliales dañadas, explicando porque se pueden presentar síntomas de Leucostasis incluso en pacientes con cuenta Leucocitaria menor a 100 000/mL.

Se ha descrito como mecanismo fisiopatológico oclusión de los vasos provocando distensión del mismo, disminución del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno, con pérdida de la continuidad del endotelio vascular por infiltración y proliferación de las células leucémicas, y cuando el daño es muy severo se produce ruptura y liberación de enzimas procoagulantes que activan la cascada de coagulación y contribuyen a un mayor daño del parénquima, complicándose aún más por la presencia de trombocitopenia.<sup>(5)</sup>

Las manifestaciones pulmonares por Leucostasis y hemorragia, incluyen Disnea, cianosis, Hipoxia e Hipercapnia. Los hallazgos por radiografía incluyen infiltrados alveolares o intersticiales difusos.<sup>(3)</sup>

A pesar que las lesiones orgánicas que se asocian a mayor riesgo de mortalidad, son los relacionados con Hemorragia en el Sistema Nervioso Central y Leucostasis Pulmonar, cuando se agregan condiciones que implican alteraciones metabólicas como en el Síndrome de Lisis Tumoral y la Lesión Renal Aguda, el riesgo de mortalidad aumenta hasta 40%. Por lo cual son consideradas como emergencias oncológicas y deben ser tratadas de inmediato a la par del protocolo de diagnóstico de la Leucemia.<sup>(6)</sup>

## **Marco Teórico.**

La Leucemia se define como un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración a la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético, mediante mutación somática de la célula madre. De acuerdo con su evolución se clasifican como agudas y crónicas, según la estirpe celular afectada se denominarán; linfoide o mieloide.<sup>(7)</sup>

Hiperleucocitosis es considerada una emergencia oncológica, se define como una cuenta leucocitaria mayor a 100 000 células por microlitro.<sup>(8)</sup>

Signos y Síntomas asociados a Leucostasis. Distrés respiratorio, Alteraciones del estado mental, cefalea, cambios en el campo visual, crisis convulsivas, falla cardiaca derecha, isquemia miocárdica, priapismo, trombosis de la vena renal e infartos intestinales.

Síndrome de Leucostasis Pulmonar. Taquipnea, Hipoxia e Infiltrados difusos.<sup>(3)</sup>

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT).

Esta condición describe las alteraciones metabólicas que ocurren como consecuencia de la ruptura tumoral tras el inicio del tratamiento citorrreductor. SLT resulta de la rápida destrucción de células malignas y su liberación abrupta de iones intracelulares, ácidos nucleicos, proteínas y otros metabolitos al espacio extracelular.

El reconocimiento temprano de los pacientes con alto riesgo y el inicio temprano del tratamiento es esencial para la supervivencia de los pacientes. Existe una alta incidencia de casos de SLT relacionados a tumores con alta tasa proliferativa, como son la Leucemia Linfoblástica Aguda y el Linfoma de Burkitt.

Este proceso puede sobrepasar los mecanismos homeostáticos del paciente y resultar en un estado crítico por Hipercalemia, Hiperuricemia, Hiperfosfatemia, Hipocalcemia o Uremia. Tanto el Ácido úrico como los fosfatos de Calcio al alcanzar niveles séricos muy altos pueden precipitar en los túbulos renales, llevando a un estado de Lesión Renal, empeorar los desequilibrios electrolíticos, incluso la muerte. El SLT es la emergencia oncológica más frecuente en la población pediátrica.<sup>(9)</sup>

El potasio es el principal catión intracelular, se incrementa en el suero, su excreción es exacerbada por Lesión Renal. La elevación rápida puede causar colapso cardiovascular en minutos y horas. Por otra parte tras la liberación de ácidos nucleicos, se observa una rápida elevación de ácido úrico. En presencia de Hiperuricemia, la excreción renal en etapas iniciales aumenta,

posteriormente disminuye tras la precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos colectores renales, secundario al ambiente propicio ácido. Otro mecanismo por el cual la Hiperuricemia contribuye al desarrollo de SLT es al alterar la perfusión renal e incrementar el estado inflamatorio.<sup>(5)</sup>

Los Linfoblastos son especialmente ricos en Fosfato, se estima hasta 4 veces mayor contenido que los Linfocitos normales. Niveles elevados de Fosfato sérico, también es exacerbado en un estado de acidosis metabólica, que induce un cambio de Fosfato intracelular al espacio extracelular. Cuando el factor de solubilidad (Ca x P) aumenta a 60, el Fosfato de Calcio se precipita en la microvasculatura, provocando secundariamente Hipocalcemia. Tras precipitarse los cristales de Ácido Úrico y Fosfato de Calcio en los túbulos renales y pequeños vasos, se presenta estado de hipoperfusión tisular renal, lo cual en algún momento llevará a Lesión Renal Aguda.<sup>(5)</sup>

Evaluación Inicial y Diagnóstico Diferencial.

En pacientes con Hiperleucocitosis y Leucemia Linfoblástica Aguda, el clínico debe realizar una evaluación exhaustiva, con la consideración inicial de que el paciente cuenta con alto riesgo de lesión orgánica y mortalidad en el corto plazo.

El interrogatorio pertinente incluye el inicio de los síntomas asociados a malignidad, dolor abdominal o sensación de plenitud temprana, lumbalgia, vómito, diarrea. Se deben identificar signos de deshidratación así como cuadro sugestivo de Hipocalcemia, como anorexia, vómito, espasmos musculares, tetania, convulsiones y alteraciones en el estado neurológico.

Durante la exploración se debe prestar especial atención en los signos clínicos de adecuada perfusión y estabilidad hemodinámica, así como el ritmo cardiaco. Otros datos importantes se relacionan con la identificación de masas abdominales, derrame pleural, ascitis, síndrome de vena cava superior, deterioro rostrocaudal.

Los estudios bioquímicos iniciales, incluyen: Biometría hemática completa con reticulocitos. Electrolitos séricos completos, gasometría arterial. Pruebas de función renal, además del Calcio sérico, debe medirse Calcio ionizado y Albúmina sérica.

Un electrocardiograma completo de doce derivaciones, es esencial por el riesgo de alteraciones asociadas al Potasio sérico, así como por Hipocalcemia, condición que puede prolongar el intervalo QTc.

Ante la sospecha de obstrucción postrenal, se debe completar abordaje mediante auxiliares diagnósticos como Tomografía o Ultrasonido abdominal. La obstrucción puede resolverse mediante cateterización y es exacerbada tras el inicio de la terapia de Hiperhidratación.<sup>(5)(10)(11)</sup>

## Riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral (SLT).

El SLT en su mayoría ocurre en pacientes con tumores que son considerados con alta tasa proliferativa y gran carga tumoral. En los niños estas enfermedades son predominantemente hematológicas.<sup>(3)</sup>

Los dos estudios multicéntricos que concentraron el mayor número de pacientes hasta el momento con SLT, se reportó en población Europea con una incidencia del 4.4% en pacientes con Linfoma no Hodgkin, para Leucemia Linfoblástica Aguda y Linfoma de Burkitt del 8.5%. Generalmente la incidencia de SLT depende del tipo de tumor y la carga de células malignas, así como otros factores de riesgo como son: morbilidad previa, de la cual una de las más importantes es Insuficiencia Renal y deshidratación.

El Linfoma de Burkitt y la Leucemia Linfoblástica Aguda, típicamente tienen una tasa de proliferación que pueden desarrollarse más que la tasa metabólica del paciente, resultando un cuadro de SLT de mayor gravedad y con presentación espontánea. Por otro lado, el SLT puede ocurrir en pacientes con neoplasias de baja tasa de crecimiento, si existe cualquier factor predisponente a obstrucción del tracto urinario. Finalmente, el riesgo de SLT debe considerarse en paralelo, al iniciar las terapias de tratamiento citorreductor.<sup>(5)(12)</sup>

En 2008, un grupo internacional de expertos en oncología, publicaron un esquema de estratificación de riesgo para SLT, el cual continúa vigente. Se derivó en tres grados; bajo, intermedio y alto para desarrollar SLT. En pacientes pediátricos el Linfoma de Burkitt y la Leucemia Linfoblástica Aguda son las neoplasias con mayor riesgo de SLT. En el caso de la LLA el riesgo depende de la cuenta leucocitaria al diagnóstico, en el caso del linfoma depende del estadio tumoral.

El diagnóstico de SLT se lleva a cabo con los criterios Cairo – Bishop, al cumplirse dos o más de los valores bioquímicos, con lo cual se clasifica como SLT por valores bioquímicos. Se presentan 3 días previos o durante los 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

1. Ácido Úrico 4.76 mmol/L (8 mg/dl) o aumento del 25% del valor basal
2. Potasio sérico. 6.0 mmol/L (6mEq/L) o aumento del 25% del valor basal
3. Fósforo Sérico. 2.1 mmol/L ( 6.5 mg/dl) o aumento del 25% del valor basal
4. Calcio 1.75 mmol/L (8 mg/dl) o aumento del 25% del valor basal

La definición Cairo-Bishop de Síndrome de Lisis Tumoral Clínico incluye los criterios mencionados más uno de los siguientes.

1. Lesión Renal Aguda
2. Arritmia Cardíaca.
- 3.- Crisis Convulsivas.

Los signos clínicos asociados a SLT también pueden incluir náusea, vómito, letargia, edema, sobrecarga hídrica, calambres musculares, tetania, síncope y alteraciones del estado mental.<sup>(9)</sup>

Manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Existe controversia acerca del manejo apropiado para el manejo de estas emergencias médicas, especialmente en el manejo conservador y las medidas que implican terapéuticas más invasivas como son; Radiación intracraneal, recambio plasmático, Leucoféresis, Hidroxiurea y citorreducción con quimioterapia asociada o aislada. En general las medidas están encaminadas a reducir la hiperviscosidad con; Hidratación, reducir las transfusiones y el uso de diuréticos, así como optimizar las condiciones hemodinámicas y ventilatorias. A través de los años se ha modificado la recomendación en el uso de Bicarbonato como medida para alcalinizar la orina, llegando a concluirse en recientes publicaciones la escasa eficacia y seguridad para su uso. Particularmente en los países en vías de desarrollo, existen pocos reportes del perfil demográfico, clínico, bioquímico y el desenlace de los pacientes con Hiperleucocitosis y Leucemia Linfoblástica Aguda.<sup>(5)(14)</sup>

Síndrome de Lisis Tumoral. (SLT).

La hidratación agresiva y el mantenimiento de uresis son los principales objetivos del SLT para obtener adecuado volumen intravascular, adecuada perfusión renal e incrementar el flujo urinario. Estas medidas mejoran la tasa de filtrado glomerular, así como la excreción de Ácido úrico y Fosfato, con el objetivo de disminuir la formación de cristales. Se recomienda que los pacientes reciban de 2 a 4 veces el aporte basal de líquidos sin aportar Potasio, Calcio o Fósforo. El objetivo de uresis debe mantenerse  $>100$  mL/m<sup>2</sup>/h ( $>3$  mL/kg/h if  $<10$  kg) con una densidad urinaria  $<1.010$ . El uso de diurético puede ser requerido para mantener un adecuado flujo urinario, pero está contraindicado en los pacientes con Hipovolemia o Uropatía obstrucciona (formación de cristales). A pesar que históricamente la alcalinización urinaria se consideraba parte del tratamiento del SLT, actualmente no se recomienda, ya que puede provocar alcalosis metabólica y empeorar la uropatía obstrucciona al tratar la hiperuricemia.<sup>(9)(10)</sup>

Hiperuricemia.

Después de la liberación de ácidos nucleicos intracelulares al torrente circulatorio. Adenina y Guanina son metabolizados a Xantina, la cual es degradada a Ácido Úrico por la enzima Xantina Oxidasa (XO), resultando en estado de hiperuricemia. Se define esta condición al sobrepasar  $476$   $\mu\text{mol/L}$  o  $8$  mg/dL. En presencia de acidosis en orina, el ácido úrico puede cristalizarse en los túbulos renales, provocando obstrucción. Que puede llevar a uropatía obstrucciona y lesión renal. Los fármacos disponibles además de la terapia de hidratación agresiva por vía intravenosa para favorecer la excreción renal, son

el Alopurinol, que inhibe la XO y previene la formación de nuevo ácido úrico, sin embargo no reduce los cristales formados previamente. Las dosis establecidas es entre 50-100 mg/m<sup>2</sup> por dosis cada 8 horas con una dosis máxima al día de 300 mg/m<sup>2</sup> o 10 mg/kg. La evidencia en la literatura avala el uso profiláctico de Alopurinol en pacientes con cáncer, incluidas las Leucemias Agudas, en pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT con una tasa de éxito de hasta 92%. Se recomienda su uso desde 12 a 24 horas antes del inicio de la quimioterapia y continuar hasta 3-7 días, hasta disminuir los niveles de ácido úrico o cualquier otro parámetro bioquímico de riesgo de SLT. Las limitaciones en su uso, incluyen la incapacidad para eliminar el ácido úrico preformado, lo cual asocia la elevación de los niveles de Xantina e Hipoxantina, ambas con baja solubilidad en orina y con capacidad de precipitarse en los túbulos renales, esto interfiere con el aclaramiento renal de otros fármacos quimioterapéuticos como la 6-Mercaptopurina.<sup>(13)</sup>

En los pacientes con Leucemia, con Hiperuricemia al diagnóstico, el tratamiento con Urato oxidasa recombinante (Rasburicasa) está indicado y permite neutralización rápida de ácido úrico preexistente y su degradación a Alantoina, el cual se excreta por orina sin precipitación. La dosis terapéutica es de 0.2 mg/kg cada 24 horas. El criterio clínico es usado para dirigir la duración terapéutica, basado en la respuesta y subsecuente nivel de ácido úrico. Comparado con Alopurinol, Rasburicasa es más potente y con un tiempo de inicio de acción más corto.<sup>(15)</sup> En un estudio realizado por *Goldman et al.* Comparando Alopurinol con Rasburicasa en pacientes con Leucemia y Linfoma, encontraron que 4 horas después de la administración de Rasburicasa, los pacientes tenían una disminución del 86% del nivel de ácido úrico comparado con 12% de los pacientes a los que se les administró Alopurinol ( $p < 0.0001$ ).

En un estudio retrospectivo por *Cairo et. al* en pacientes adultos y pediátricos con SLT, compararon la efectividad de Rasburicasa vs Alopurinol, el grupo de Rasburicasa, redujo significativamente los niveles de ácido úrico, lo cual se asoció con estancia más corta en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). El uso de Rasburicasa está contraindicada en pacientes con deficiencia de Glucosa 6-Fosfato deshidrogenasa, lo cual puede desencadenar en una crisis hemolítica.

#### Hipercalemia.

Diagnosticado al rebasar niveles séricos de 6 mEq/L o más del 25% del valor basal. Resultado de degradación masiva intracelular y liberación de potasio. Este estado requiere monitorización cardiaca continua, además de una intervención inmediata con niveles mayores a 7.0–7.5 mmol/L o la evidencia de cambios en el electrocardiograma, con alargamiento del complejo QRS u ondas T picudas. Las medidas para disminuir en poco tiempo las concentraciones de Potasio, incluyen la administración de solución polarizante con Insulina de acción rápida.

El tratamiento de la Hiperleucocitosis se centra en Hiperhidratación agresiva, manteniendo de 2 a 4 veces el aporte de líquidos, tratando cualquier estado Subyacente de Síndrome de Lisis Tumoral así como una inmediata citorreducción de la carga tumoral, se ha propuesto en algunos protocolos Leucoféresis o Hidroxiurea, con o además de la inducción de la quimioterapia. Particularmente en la Leucemia Linfoblástica Aguda, se ha demostrado que la reducción de la carga tumoral solo muestra beneficios efectivos con el inicio de la quimioterapia.<sup>(3)(6)(9)</sup>

### **Planteamiento del Problema.**

La Hiperleucocitosis y sus complicaciones asociadas, son importante causa de morbimortalidad en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda. Los datos acerca de estos eventos son escasos.

Para identificar los pacientes con alto riesgo de complicaciones, de acuerdo a su perfil demográfico y bioquímico, realizamos el análisis retrospectivo de las variables más importantes como causa de morbimortalidad descritas en la literatura.

### **Justificación.**

No existe reporte de incidencia y descripción de los pacientes con Hiperleucocitosis en pacientes con LLA en el Hospital Infantil de México. Los datos en la literatura internacional, indican que esta condición representa un riesgo muy importante para complicaciones que ponen en peligro la vida de los pacientes.

Esto representa que los pacientes, al agregarse complicaciones desde el diagnóstico, condicionan lesiones orgánicas que pueden empeorar el pronóstico de respuesta al tratamiento, así como periodos de gravedad crítica con alto riesgo de mortalidad.

Identificar el perfil demográfico y bioquímico, nos puede orientar a intervenir de forma temprana desde la perspectiva de los cuidados críticos, por lo cual podemos desarrollar protocolos de atención en el futuro que permitan mejorar la calidad de la atención a estos pacientes y prevenir desenlaces adversos.

### **Pregunta de Investigación.**

¿Cuál es la incidencia de Hiperleucocitosis en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda en reciente diagnóstico y sus complicaciones en el período comprendido del 2015-2020 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

### **Objetivos**

#### **Particular.**

Reportar la incidencia de casos de Hiperleucocitosis en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes del Hospital Infantil de México. “Federico Gómez”, así como describir el perfil demográfico y bioquímico del Síndrome de Lisis Tumoral.

#### **Específico.**

Reportar estadísticamente los datos recolectados de los expedientes clínicos de los valores demográficos y bioquímicos asociados a Síndrome de Lisis Tumoral, de los pacientes ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva y correlacionar con el desenlace en mortalidad.

## **Materiales y métodos**

### **Tipo de Estudio.**

Estudio de cohorte retrospectivo y descriptivo.

El registro de cada caso nuevo de Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos, se lleva a cabo en un documento estandarizado para todas las instituciones de salud del país, se denomina expediente clínico. Se trata del conjunto único de información y datos personales de un paciente, que puede estar integrado por documentos escritos, gráficos, imagenológicos, electrónicos, y de otras tecnologías, mediante los cuales se hace constar en diferentes momentos del proceso de la atención médica, las diversas intervenciones del personal del área de la salud, así como describir el estado de salud del paciente; además de incluir en su caso, datos acerca del bienestar físico, mental y social del mismo.

Una parte que integra al expediente clínico es la Historia Clínica, la cual debe ser elaborarla por el personal médico y otros profesionales del área de la salud, de acuerdo con las necesidades específicas de información de cada paciente, en el cual se plasma en la ficha de identificación la edad y el género. Otro de los apartados principales son los auxiliares bioquímicos, en el cual se hace reportan diferentes variables numéricas que expresan la función orgánica valorada. El expediente clínico, es documento médico – legal, sustentado en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012.

El estudio calcula la tasa real de la incidencia de Hiperleucocitosis en cada año analizado, así como las variables bioquímicas asociadas al Síndrome de Lisis Tumoral. Esta información será generada mediante un reporte descriptivo de cada caso de Hiperleucocitosis ingresado a la Unidad de Terapia Intensiva entre los años 2015 a 2020.

Población en estudio.

Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda e Hiperleucocitosis, que hayan recibido atención de primera vez en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Criterios de Inclusión.

Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda e Hiperleucocitosis. De los cuales al contar con diagnóstico de Hiperleucocitosis se hayan ingresado a la Unidad de Terapia Intensiva.

Criterios de Exclusión.

Pacientes que no cuenten con datos bioquímicos y demográficos al recibir atención de primera vez en el expediente clínico.

Pacientes cuyo diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda se modifique al curso de su evolución.

### Operalización de Variables.

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de Medicion</b>
<b>Hiperleucocitosis</b>	Cuantitativa	Cuenta leucocitaria mayor a 100 000 células por microlitro.	No aplica	Células por microlitro.
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta diagnóstico	No aplica.	Días. Años. Meses.
<b>Género</b>	Nominal	Genero asignado a una persona	Femenino Masculino	No aplica
<b>Cuenta Leucocitaria al ingreso</b>	Nominal	Total de Leucocitos reportada en una biometría hemática, cuyo valor refleja la expresión celular de células blancas de la Médula Ósea	No aplica	Células por microlitro
<b>Síndrome de Lisis Tumoral</b>	Cualitativa	Alteraciones metabólicas resultantes de la rápida liberación de contenido intracelular de las células neoplásicas al torrente circulatorio	No aplica	No aplica
<b>Hiperuricemia</b>	Cuantitativa	Condición derivada de la liberación de ácidos nucleicos, metabolizando. Adenina y Guanina a Xantina, degradada a Ácido Úrico por la Xantina Oxidasa. 476 $\mu\text{mol/L}$ o 8 mg/dL	No aplica	Miligramos por decilitro
<b>Hiperfosfatemia</b>	Cuantitativa	Liberación de fosfato al torrente circulatorio, se diagnostica al sobrepasar un valor de 6.5 mg/dl	No aplica	Miligramos por decilitro

<b>Hipocalcemia</b>	Cuantitativa	Condición asociada a Hiperfosfatemia, al precipitarse ambas moléculas en la nefrona, se define al alcanzar un valor sérico menor a 8 mg/dl	No aplica	Miligramos por decilitro
<b>Lesión Renal Aguda</b>	Cualitativa	Disminución de la capacidad renal para eliminar productos nitrogenados de desecho, instaurados en horas a días. En el contexto del SLT suele ser secundario a precipitación de productos liberados tras la destrucción de células neoplásicas, así como de periodos de hipoperfusión tisular.	No aplica	Miligramos por decilitro.
<b>Hipercalemia</b>	Cuantitativa	Resultado de degradación masiva intracelular y liberación al espacio extracelular, y sobrepasar niveles séricos de 6 mEq/L o más del 25% del valor basal	No aplica	Miligramos por decilitro.
<b>Días de Estancia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTIP):</b>	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente a la UTIP hasta su egreso por mejoría, muerte o referencia a otro centro	No aplica	Horas. Días. Años. Meses.
<b>Mortalidad</b>	Cuantitativa Nominal Dicotómica	Proporción de personas que mueren por una causa concreta en un período determinado en una población.	No aplica	No aplica.

### **Análisis estadístico.**

Los datos obtenidos de las variables cualitativas, serán reportados mediante tasas porcentuales, con el intervalo de confianza del 95%, las cifras de las variables cuantitativas serán descritas con medias – desviación estándar. Cada factor es comparado con la media de cada variable mediante modelo ANOVA.

### **Consideraciones éticas**

El tipo de estudio no representa ningún riesgo para pacientes que se recabaron los datos en el expediente. El presente protocolo de investigación se clasifica como de riesgo menor al mínimo, de acuerdo con el Artículo 17, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

## **Resultados.**

Se realizó el estudio de un total de 297 casos, durante el periodo de Enero de 2015 a Marzo de 2020. Atendidos en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. Respecto a las variables analizadas observamos en el caso del número de pacientes con Hiperleucocitosis.

### **Casos de Hiperleucocitosis por año.**

Se observa un patrón similar a través del tiempo en el número de casos reportados por año de 2015 a 2017, con una media de 2 ( $DS \pm 2.2$ ). Pero en promedio el mayor número corresponde a los años 2018 y 2019 con un total de 4 casos. Cabe destacar la tendencia de aumento de casos en el curso del año 2020, ya que en tan solo 3 meses evaluados se reporta la mitad del número mayor de casos en los últimos 5 años. **Ver tabla 1.**

### **Casos de Lisis Tumoral por año y edad.**

Se observa una correlación entre los años de mayor número registrado de Hiperleucocitosis asociado a Síndrome de Lisis Tumoral, siendo este el año 2019 y 2020, de los cuales todos los casos registrados desarrollaron SLT. Siendo entre ambos un total de 6 casos lo que representa el 100% de los casos con Hiperleucocitosis y SLT. **Ver gráfica 2.**

### **Media de edad con diagnóstico de Hiperleucocitosis – Síndrome de Lisis Tumoral**

La edad de nuestros pacientes osciló desde los 3 años a 15 años, con una media de 8.5 años ( $DS \pm 5$  años), en el grupo total. Al tomarse una media de los años con mayor porcentaje de casos la media se ubica entre los 8.75 años. Se observa también una relación con la edad promedio de diagnóstico de Síndrome de Lisis Tumoral, los cuales también representan una media de edad de 8.0 a 8.75 años. **Ver Gráfica 3.**

### **Cuenta Leucocitaria.**

La cuenta de leucocitos fue muy variable, oscilando entre 110 ,000/mm<sup>3</sup> a 514,000/mm<sup>3</sup>, en el grupo total. La cuenta media fue de 112 000 células.

## **Variables bioquímicas.**

**Hiperuricemia.** El rango de Hiperuricemia se relaciona tanto con los años de mayor incidencia de Síndrome de Lisis Tumoral como, con los años de mayor cuenta leucocitaria, observamos las mayores cifras entre los años 2018 a 2020, con un rango de valor en estos años de entre 8.9 a 12.5 mg/dl. Con lo cual observamos que estos años cuentan con mayor cuenta leucocitaria, mayor incidencia de Lisis Tumoral y Ácido Úrico elevado.

**Hiperfosfatemia.** En esta condición no observamos tendencia similar con los años de mayor número de casos de Síndrome de Lisis Tumoral, pero se observa una tendencia durante el año 2017, del cual de los 3 casos reportados con Hiperleucocitosis, dos de ellos cursaron con Hiperfosfatemia. En segundo lugar los niveles más elevados registrados pero sin rebasar el umbral diagnóstico es el año 2018, también con alta incidencia de casos de SLT.

**Hiperkalemia.** Los niveles elevados de potasio no sobrepasaron el umbral diagnóstico significativamente en el total de casos estudiados, con valor medio de 3.1 a 3.6 en los años 2018 y 2019, los cuales cuentan con más casos de SLT. Llama la atención que los años en los que se reportaron las mayores cuentas leucocitarias y casos con SLT, los valores de Potasio sérico no sobrepasaron los 4 mEq/L. Siendo el único caso con Hiperkalemia, registrado en el año 2015 del único paciente con diagnóstico de SLT en ese año.

**Hipocalcemia.** Los niveles reportados de Hipocalcemia que conformaron el diagnóstico de SLT en los pacientes estudiados, se reportan a partir de los años 2018 a 2020, siendo los años con mayor número de casos con SLT, estos guardan relación estrecha con los casos de Hiperfosfatemia, así como con los casos de mayor cuenta leucocitaria en cada año.

**Lesión Renal Aguda.** Esta condición que representa un parámetro esencial para el diagnóstico de Síndrome de Lisis Tumoral, se asoció a los años en los que se encontraron las mayores cuentas leucocitarias y otras alteraciones metabólicas, de la cual sobresale Hiperuricemia e Hiperfosfatemia, se observó que al presentarse cuenta leucocitaria por arriba de 120 000 células, la presencia de Lesión Renal Aguda se reportó en el 98% de los casos, además de una estrecha relación con Hiperuricemia, también con una relación del 99% en los casos en los que el nivel sérico sobrepasaba 7mg/dl.

**Ver Gráfica 3.**

### **Mortalidad Relacionada con cuenta leucocitaria.**

El rango de mortalidad respecto al total de casos, representa el 11% del total de los 18 casos con Hiperleucocitosis ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Infantil de México. De estos casos, los años en que se presentaron, se ubican en los años 2017, 2019 y 2020. Encontrando relación con cuentas leucocitarias elevadas (145 000, 387 000 y 399 000), además encontramos relación con diferentes variables bioquímicas alteradas relacionadas con SLT, como son Hiperfosfatemia, Lesión Renal Aguda e Hiperuricemia. **Ver Gráfico 4.**

## **Discusión.**

El cáncer es la principal causa de muerte por enfermedad en la población infantil, se estima que la cifra de defunciones supera a los 20 mil casos por año. En México aproximadamente se diagnostican de 5000 a 6000 casos nuevos de cáncer infantil y de estos casos el 65% se diagnostican en etapas avanzadas. México cuenta con una base de datos de casos nuevos por año de cáncer infantil que ubican a la Leucemia Linfoblástica Aguda con más de la mitad de los casos de cáncer en menores de 18 años, en un periodo comprendido de 2008 a 2014.

En nuestro estudio demostramos que el promedio de Hiperleucocitosis en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda es del 7.5%, lo cual correlaciona con los reportes en la literatura internacional, los cuales oscilan entre el 5 -20%.

Los resultados del presente estudios, demuestran que el Síndrome de Lisis Tumoral, es una complicación frecuente en los pacientes con Hiperleucocitosis y que guarda una relación estrecha con la cuenta leucocitaria, ya que el promedio de leucocitos por arriba de 120 000 células, se asocia a mayor frecuencia de Síndrome de Lisis Tumoral. Observamos una mayor frecuencia de casos entre los años 2018 y 2019, de los cuales además se concentra la mayor parte de complicaciones metabólicas. Es importante señalar que los pacientes con este diagnóstico deben ser considerados como pacientes críticos con alto riesgo de complicaciones fatales. Los reportes de mortalidad llegan a reportarse hasta en un 40%, por lo cual las intervenciones en estos pacientes deben ser inmediatas

Los pacientes con Síndrome de Lisis Tumoral son considerados de alto riesgo de desarrollar lesión a órganos vitales, de los cuales la Lesión Renal Aguda ha sido reportada hasta en 5% (*Lowe et. al*). Llegando a requerir terapia de sustitución renal hasta en la mitad de los casos. En nuestro estudio encontramos una relación estrecha con la cuenta leucocitaria, Síndrome de Lisis Tumoral y Lesión Renal Aguda. En los pacientes en los cuales, se reportó una cuenta mayor a 130 000 células, se diagnosticó Lesión Renal Aguda, además llama la atención la relación con la cifra sérica de Fósforo, el cual también correlacionó con dicha lesión orgánica. Las cifras mayores a 5 mg/dl, se asocian a mayor frecuencia de Lesión Renal, hasta en un 70% de los casos.

## **Conclusiones.**

Los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil de México representan una población significativa del total de pacientes tratados en este Instituto Nacional, por lo cual las complicaciones inherentes a la patología son frecuentes. Las comorbilidades presentes desde el diagnóstico pueden comprometer la vida de los pacientes.

La literatura actual, considera a la Hiperleucocitosis como una complicación que requiere la valoración exhaustiva, así como la capacidad de reconocimiento de las complicaciones orgánicas que amenazan la vida del paciente. Por lo tanto también la intervención temprana, es indispensable para mejorar el pronóstico vital, orgánico y de respuesta al tratamiento.

Los pacientes con cuenta leucocitaria por arriba de 100 000 células es menor en proporción al debut de la enfermedad, en comparación de los pacientes con Leucopenia, en la población del Instituto, si bien son pocos los pacientes al año que cursaron con esta condición, los pacientes que la presentaron requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos.

Las complicaciones asociadas a la Hiperleucocitosis, que más presentó nuestra población fueron metabólicas, de las cuales el Síndrome de Lisis Tumoral sobresale, esto es similar a los reportes en la Literatura actual. Esta condición ha sido objeto de estudio reciente, con el objetivo de estimar las variables que colocan con riesgo de presentación al momento del diagnóstico. Por lo cual las variables bioquímicas y clínicas que hemos reportado son de importante significancia para la práctica cotidiana. Observamos que al aumentar cifras séricas de Ácido Úrico, el riesgo de Lesión Renal se eleva considerablemente, esto asociado también a disminución de Calcio Sérico y aumento de Fosfato. Si tomamos en cuenta que la Lesión Renal Aguda, es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes críticos, debemos tomar medidas inmediatas para limitar la lesión orgánica, ya que las complicaciones asociadas principales radican en el aspecto Hemodinámico, Respiratorio, Neurológico e Infectológico.

Al observar la relación directa de complicaciones potencialmente letales con las cifras de Leucocitos elevadas, podemos iniciar la búsqueda de protocolos estandarizados para la atención de estos pacientes, si bien las medidas terapéuticas como Leucoféries, Hidroxiurea, radiación intracraneal aún son objetos de debate, la experiencia creciente en nuestro centro, puede derivar en un futuro en protocolos de investigación que contribuyan a obtener terapéuticas seguras y efectivas que modifiquen el sombrío panorama en el cual aún se encuentran pacientes con estas condiciones.

La estatificación de riesgo temprana, seguro ayudará al médico intensivista a cambiar el curso del estado crítico del paciente que debuta con Hiperleucocitosis, por lo cual al obtener un panorama clínico y bioquímico amplio del paciente, podemos obtener suficiente información para tomar decisiones oportunas.

### Cronograma de Actividades.

ACTIVIDADES	2016					2017												2018				
MESES	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	
Revisión de expedientes						X	X	X	X	X	X	X										
Análisis de datos									X	X	X	X	X	X								
Obtención de resultados													X	X	X	X	X					
Seminario de avance de tesis	X									X												
Escritura de tesis													X	X	X	X	X	X	X	X		
Examen de grado																						X

## Citas Bibliográficas.

1. - Pérez-Saldivar, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. Biomed center Cancer. 2011.
- 2.- Seth. R. et al. Profile and Outcome of Hyperleukocytosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience From a Tertiary Center in India. 2015. October 1(3): 90-94.
- 3.- Duncan et al. Critical Care of the Pediatric Immunocompromised Hematology/Oncology Patient. An Evidence-Based Guide. Springer International Publishing 2019.
- 4.- Castellanos Magdaleno et al. Leucemia aguda e Hiperleucocitosis evaluacion de ocho años del manejo de citorreducción. Universidad Nacional Autónoma de México. 2002.
- 5.- Cheadler et al. Vascular, metabolic, and endocrine Emergencies in Oncology. 2015.
- 6.- Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML, et al. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(1):10-5.
- 7.- Wilkinson JD, Gonzalez A, Wohler-Torres B, Fleming LE, MacKinnon J, Trapido E, Button J, Peace S: Cancer incidence among Hispanic children in the United States. *Rev Panam Salud Publica* 2005, 18:5-13.
8. - Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazarus HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice Management. *Blood Rev*.2012;26(3):117-22.
9. - Cairo – Bishop. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British Journal of Haematology*.2004. 127, 3–11.
- 10.- Cairo MS, et al. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010;149(4):578–86.
- 11.- Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21(1):18–26.
- 12.- Lowe EJ, et al. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(1):10–5.
- 13.- Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome.

Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7(10):1730–9.

14. - Rusell et al. Tumor Lysis Syndrome. Pediatrics in Review. January 1, 2020.

15. - Kikuchi A, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. Int J Hematol. 2009;90(4):492–500.

#### **Limitaciones del Estudio.**

El número de pacientes totales en nuestro estudio, no representa una muestra con significancia estadística. La obtención de datos relacionada con la mortalidad, cuenta con una amplia variedad de condiciones que influyen a este desenlace, de las cuales no todas se plasman en el expediente clínico.

**Anexos.**

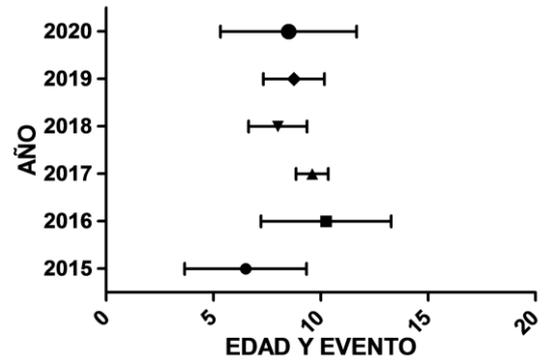
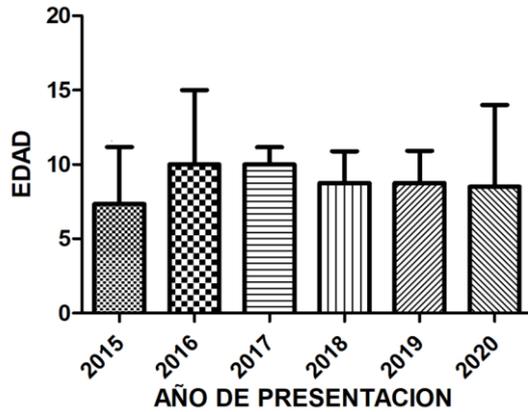
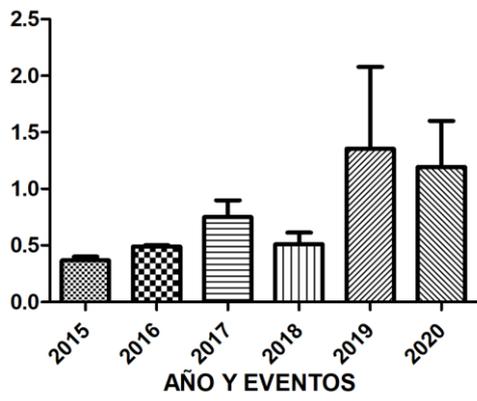


Tabla 1. Hiperleucocitosis por año.

Gráfica 2. Casos de Lisis Tumoral por año y edad.

Año	Edad	Género	Cuenta Leucocitaria	LRA (Creatinina)	Ácido Úrico	LDH	Potasio	Fósforo	Calcio
2015	4 años	Masculino	128 000	No (0.4)	8.6	1250	5.4	6.0	7.8
	3 años	Masculino	110 000	No (0.3)	6.7	870	3.4	5.5	8.4
	5 años	Femenino	130 000	No (0.4)	5.7	340	4.5	4.0	9.0
2016	15 años	Femenino	110 000	No (0.5)	7.8	560	3.3	5.0	8.5
	5 años	Masculino	118 000	No (0.48)	8.0	850	4.0	4.7	9.0
2017	10 años	Masculino	145 000	Si (0.9)	8.5	1450	3.3	7.0	7.0
	12 años	Masculino	125 000	No (0.45)	5.5	478	4.0	5.6	8.9
	8 años	Masculino	130 000	Si (0.9)	9.0	960	3.6	7.4	8.8
2018	4 años	Masculino	150 000	No (0.40)	14.3	1478	3.7	5.7	7.2
	10 años	Masculino	120 000	No (0.50)	5.5	800	3.5	4.0	9.0
	14 años	Femenino	110 000	No (0.3)	5.0	450	3.2	5.6	8.3
	7 años	Femenino	135 000	Si (0.8)	12	1004	4.5	8.3	7.0
2019	8 años	Masculino	145 000	Si (0.9)	8.0	2387	3.7	5.6	7.8
	3 años	Masculino	168 000	No (0.4)	4.9	1436	2.7	3.9	8.5
	13 años	Masculino	387 000	Si (3.5)	19.8	500	2.8	3.6	8.8
	11 años	Femenino	514 000	No (0.62)	3.2	1118	3.4	4.5	9.5
2020	3 años	Masculino	133 000	Si (1.6)	16	3008	3.4	3.4	8.3
	14 años	Femenino	334 000	Si (0.79)	8.5	2661	4.5	4.5	7.4

Gráfica 3.



Gráfica 4. Mortalidad Relacionada con cuenta Leucocitaria.