

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE SÍNDROME DE LISIS TUMORAL  
Y SU IMPACTO EN LOS DESENLACES A CORTO Y LARGO PLAZO EN LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. FAUSTO ALFREDO RIOS OLAIS**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**2022**



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.

TÍTULO DE TESIS

**FACTORES ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE SÍNDROME DE LISIS TUMORAL  
Y SU IMPACTO EN LOS DESENLACES A CORTO Y LARGO PLAZO EN LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

---

**Dr. Sergio Ponce de León Rosales**  
Director de Enseñanza del INCMNSZ

---

**Dr. Alfonso Guías Herrero**  
Subdirector de Servicios Médicos del INCMNSZ  
Profesor titular del curso de Medicina Interna

---

**Dra. María Roberta Demichelis Gómez**  
Médico adscrito al Departamento de Hematología y Oncología  
Tutor de tesis

---

**Dr. Diego Luis Carrillo Pérez**  
Médico adscrito a la Dirección de Medicina  
Co-Tutor de tesis

---

**Dr. Fausto Alfredo Rios Olais**  
Médico residente de cuarto año de Medicina Interna

## **AGRADECIMIENTOS**

Mamá, papá, hermana y hermano, por ustedes y para ustedes.

Fernando Gil, Analy Mora, Frida Ayala y Roberta Demichelis, que hicieron realidad este proyecto.

A los amigos que hice en este camino, que me enseñaron de medicina y de cosas fuera de ella.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	6
<b>1. Marco teórico</b>	7
<b>1.1. Síndrome de lisis tumoral</b>	7
<b>1.1.1 Definiciones y clasificación</b>	7
<b>1.1.2 Epidemiología</b>	7
<b>1.1.3 Fisiopatología</b>	7
<b>1.1.4 Estratificación de riesgo</b>	8
<b>1.1.5 Profilaxis</b>	9
<b>1.1.6 Manejo</b>	10
<b>1.1.7 Complicaciones, pronóstico y desenlaces</b>	11
<b>1.2 Leucemia linfoblástica aguda</b>	11
<b>1.2.1 Epidemiología</b>	12
<b>1.2.2 Genética de la LLA</b>	12
<b>1.2.2.1 Genética de la LLA estirpe B</b>	12
<b>1.2.2.2 Genética de la LLA estirpe T</b>	12
<b>1.2.3 Clínica</b>	12
<b>1.2.4 Diagnóstico</b>	13
<b>1.2.5 Factores pronósticos</b>	13
<b>1.2.5.1 Factores clínicos y biológicos</b>	13
<b>1.2.5.2 Respuesta a tratamiento</b>	13
<b>1.2.6 Tratamiento</b>	13
<b>1.2.6.1 Nuevos agentes terapéuticos</b>	14
<b>2. Planteamiento del problema</b>	15
<b>3. Justificación</b>	16
<b>4. Objetivos</b>	17
<b>4.1 Objetivo primario</b>	17
<b>4.2 Objetivos secundarios</b>	17
<b>5. Hipótesis</b>	18

<b>6. Metodología</b>	19
<b>6.1 Diseño del estudio</b>	19
<b>6.2 Recolección de información</b>	19
<b>6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación</b>	19
<b>6.4 Análisis estadístico</b>	19
<b>6.5 Definición de variables</b>	19
<b>7. Resultados</b>	20
<b>8. Discusión</b>	22
<b>9. Conclusión</b>	24
<b>10. Referencias bibliográficas</b>	25
<b>ANEXOS</b>	29

## RESUMEN

**Antecedentes e introducción:** El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación que ocurre generalmente después de iniciar quimioterapia en neoplasias hematológicas. Se caracteriza por hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia y el SLT clínico (SLT-c) se define por afección orgánica (lesión renal aguda, arritmia o crisis convulsivas) como consecuencia de las anomalías electrolíticas. La estratificación de riesgo está basada en recomendaciones de expertos y hay poca evidencia de los factores de riesgo y desenlaces en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

**Materiales y métodos:** Estudio de cohorte, retrospectivo y analítico que incluyó a pacientes adultos con LLA en el primer esquema de inducción a la remisión entre enero de 2015 a marzo de 2020 en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México. Se evaluaron las características demográficas, clínicas y laboratoriales de los pacientes, de la leucemia y del tratamiento para determinar variables asociadas con el desarrollo de SLT, además de los desenlaces hasta el último seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron 108 pacientes. La mediana de edad fue 30.5 años (18-79) y el 51.9% fueron hombres. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes (14.8%), sobrepeso (14.8%), obesidad (12%) e hipertensión arterial (12%). En cuanto a las características de la LLA: 94.4% fueron de estirpe B, las anomalías cromosómicas más frecuentes fueron cromosoma Filadela (13%) y rearrreglos en MLL (2.8%); los esquemas de inducción fueron HyperCVAD (43.5%) y CALGB 10403 (27.8%). La mediana de leucocitos al diagnóstico fue 12,800 cels/mm<sup>3</sup> (400-436,400), deshidrogenasa láctica (DHL) 581.5 (105-4,329), ácido úrico 5.67 (2-25) y fósforo 4.08 (1-7). Se documentó SLT en 33 pacientes (30.6%) y SLT-c en 19 (17.6%). En el análisis multivariado de factores de riesgo para desarrollo de SLT se encontraron como independientes: sobrepeso (OR 7.456 [IC 95% 1.764-31.505, p=0.006]), leucocitos al diagnóstico >20,000 (OR 3.035 [IC 95% 1.042-8.838 p=0.042]) y DHL 2 veces por arriba del límite superior normal al diagnóstico (OR 3.064 [IC 95% 1.052-8.917 p=0.04]); se calculó un puntaje para predecir SLT con dichas variables (2 puntos por sobrepeso y 1 por leucocitos y DHL). El desarrollo de SLT durante inducción se asoció a una mayor estancia en terapia intensiva (39.4% vs. 18.7%, p 0.022), una tendencia no significativa a mayor mortalidad en inducción (21.2% vs. 14.77%, p=0.4) y menor tasa de respuesta completa (66.7% vs. 89.3%, p=0.004). La mediana de supervivencia global fue de 12 meses (5.7-18.2) en los pacientes que desarrollaron SLT contra 54 meses (24.4-83.5) en los pacientes sin SLT (p=0.001).

**Conclusiones:** El desarrollo de SLT ocurre con frecuencia en pacientes con LLA en inducción. Los factores que se asociaron con el desarrollo de SLT fueron sobrepeso y al diagnóstico leucocitos >20,000 y DHL 2 veces por arriba del límite superior normal. El puntaje para predecir SLT derivado de este análisis se puede utilizar para obtener un riesgo individual para el desarrollo de SLT que permita establecer medidas profilácticas contra este. El desarrollo de SLT se asocia a desenlaces adversos.

## 1. Marco teórico

### 1.1 Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una de las emergencias más frecuentes en pacientes con neoplasias hematológicas. Ocurre cuando las células tumorales liberan su contenido a la sangre de forma espontánea o en respuesta a tratamiento con quimioterapia, llevando a alteraciones metabólicas como hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia o hipocalcemia, que se pueden traducir en eventos clínicos como deterioro de la función renal, arritmias cardíacas, crisis convulsivas o muerte. La primera descripción de SLT fue en 1929 en un paciente con leucemia crónica que recibió radioterapia como parte de su tratamiento por Jan Berna y Jan Polcak (1-2).

#### 1.1.1 Definiciones y clasificación

El SLT se define como un conjunto de alteraciones metabólicas que puede surgir tras la lisis celular de una neoplasia con una proliferación rápida. En 2004, Cairo y Bishop acuñaron la clasificación actual para SLT, clasificándolo como síndrome de lisis tumoral laboratorial (SLT-l) o síndrome de lisis tumoral clínico (SLT-c) (tablas 1 y 2). El SLT-l requiere la presencia de al menos 2 de las siguientes anormalidades metabólicas en un periodo de 3 días antes hasta 7 días después del inicio de terapia citotóxica: hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. El SLT-c ocurre cuando el SLT-l se acompaña de eventos clínicos de daño a órgano blanco: deterioro de la función renal, crisis convulsivas, arritmia cardíaca o muerte, asociadas a las alteraciones metabólicas ya mencionadas (1,3).

#### 1.1.2 Epidemiología

Se reportan incidencias variables debido a la heterogeneidad de los estudios y las definiciones empleadas. La mayoría de los estudios son cohortes retrospectivas con una muestra muy reducida. Un análisis epidemiológico de la muestra nacional de pacientes hospitalizados en Estados Unidos de América (EUA) reportó una incidencia de 23 casos de SLT por cada 100 000 hospitalizaciones en 2013. De 2010 a 2013 28 370 pacientes fueron diagnosticados con SLT y es claro que es más frecuente en neoplasias hematológicas: 30% fueron linfomas no Hodgkin (LnH), 19% leucemia mieloide aguda (LMA) y 13% leucemia linfoblástica aguda (LLA) (4).

La incidencia reportada en adultos con neoplasias hematológicas (la mayoría en LnH difuso de células grandes B y leucemias agudas) varía según la serie revisada. Una cohorte de 194 adultos con LMA en profilaxis con alopurinol reportó una incidencia de SLT-l tan baja como el 9.8% mientras que un ensayo clínico más reciente de 275 adultos con neoplasias hematológicas asignados a recibir alopurinol, rasburicasa o alopurinol con rasburicasa reportó una incidencia de 41% para SLT-l y 4% para SLT-c. Hay poca información en cuanto a la epidemiología de SLT en adultos con LLA (1,5-6).

#### 1.1.3 Fisiopatología

Posterior a la lisis de las células tumorales se libera potasio, fósforo y ácidos nucleicos al medio extracelular; estos últimos se metabolizan en hipoxantina, posteriormente en xantina y finalmente en ácido úrico, siendo este último el producto final de la degradación de ácidos nucleicos en los seres humanos (1).



El potasio está distribuido un 98% en el espacio intracelular y un 2% en el espacio extracelular. Este gradiente tan amplio determina el voltaje de las células y explica por qué alteraciones en este electrolito llevan a manifestaciones en tejidos excitables, principalmente corazón y sistema nervioso. La hiperkalemia tiene efectos en el tejido cardíaco: un potencial en reposo menos negativo con disminución en la velocidad de conducción e incremento de la repolarización, todo esto se traduce en cambios electrocardiográficos y arritmias de distinta morfología, llegando a ser tan graves como la fibrilación ventricular y asistolia (7-8).

En cuanto a la hiperfosfatemia hay una liberación de fosfatos que lleva a la precipitación en los túbulos renales con potencial contribución al deterioro de la función renal, además hay formación de sales de fosfato de calcio lo cual lleva a hipocalcemia secundaria. La concentración extracelular de calcio es de igual forma relevante para el funcionamiento de los tejidos excitables y la disminución en este electrolito lleva a excitabilidad neuromuscular y alteraciones electrocardiográficas como la prolongación de QT hasta signos y síntomas tan graves como tetania, crisis convulsivas y arritmias cardíacas (9).

La eliminación de ácido úrico depende de la excreción renal del mismo, sin embargo este es poco soluble y en altas cantidades se precipita en forma de cristales y estos se depositan en los túbulos renales (además de la precipitación de los cristales de fosfato de calcio ya mencionados) traduciéndose en deterioro agudo de la función renal (1-2).

En resumen, como resultado de las alteraciones metabólicas y electrolíticas ya mencionadas, se impacta el funcionamiento del sistema de conducción cardíaco y la placa neuromuscular, además de la función renal. Se ha propuesto que la hipocalcemia sintomática sea parte del espectro del SLT-c (2).

#### 1.1.4 Estratificación de riesgo

El desarrollo de SLT depende de múltiples factores como son el volumen de la neoplasia, características intrínsecas del paciente, el potencial de lisis de las células tumorales y la profilaxis recibida. Mientras mayor sea el volumen tumoral, mayor será la cantidad de contenido celular liberado posterior al inicio de tratamiento citotóxico por lo que neoplasias hematológicas como son leucemias agudas con leucocitosis marcada son consideradas como de alto riesgo. Hay características propias de los pacientes que aumentan el riesgo para SLT como enfermedad renal crónica preexistente por la incapacidad de depurar de manera eficaz el contenido celular lisado (1).

En 2010 un consenso de expertos definió grupos de riesgo bajo, intermedio y alto para el desarrollo de SLT (tabla 3) con base en el tipo histológico de la neoplasia, tipo de terapia citotóxica, cifra de leucocitos en leucemias agudas, cifra de deshidrogenasa láctica (DHL) en leucemias agudas y ciertos linfomas, enfermedad voluminosa en ciertos linfomas, estadio clínico en ciertos linfomas y alteración en la función renal, ácido úrico y electrolitos de forma basal. La mayoría de los tumores sólidos se clasifican como de bajo riesgo a excepción de los tumores voluminosos sólidos sensibles a quimioterapia como tumores germinales, neuroblastomas y cáncer de células pequeñas de pulmón que son clasificados como de riesgo intermedio. Las leucemias crónicas se consideran de bajo riesgo excepto la leucemia linfocítica crónica (LLC) en presencia de leucocitosis mayor a 50,000 o tratamiento

con biológicos (fludarabina/rituximab). Las leucemias agudas se clasifican según cifras de leucocitos y DHL. La LLA solo puede ser de riesgo intermedio o alto (10).

Se han desarrollado 3 modelos para predecir el riesgo de desarrollar SLT en adultos de SLT para adultos exclusivamente en el contexto de LMA. El primero de ellos, publicado en 2006 por Mato, incluyó 194 pacientes con diagnóstico de LMA donde 19 de estos (9.8%) desarrollaron SLT; en el análisis multivariado, los valores prequimioterapia de DHL, ácido úrico y el género resultaron predictores para el desarrollo de SLT. El segundo publicado en 2008 por Montesinos incluyó una muestra más grande, con 772 pacientes con LMA: 130 desarrollaron SLT (17%); se diseñó un puntaje con 3 variables (cifra de leucocitos pretratamiento, valor de ácido úrico y valor de DHL) con una buena discriminación (área bajo la curva de 0.9) para predecir el desarrollo de STL-I y SLT-c. El último estudio de esta naturaleza se publicó en 2015 por Ahsan Ejaz, en el cual se propone al ácido úrico como el mejor marcador para predecir el desarrollo de SLT en adultos con LMA. En niños con LLA hay un reporte con una muestra de 5537 pacientes, donde solo 79 (1%) desarrolló SLT; encontraron que leucocitosis >50 000, edad mayor a 10 años o menor a 1 año y LLA de estirpe T se asociaron a mayor riesgo de desarrollar SLT. No hay estudios que describan la epidemiología o factores de riesgo para predecir el desarrollo de SLT en adultos con LLA. Una cohorte de 559 pacientes adultos con LLA en 5 centros de la Ciudad de México entre 2009 y 2015 reportó una prevalencia de 9.8% de SLT (11-15).

#### 1.1.5 Profilaxis

Las guías para el manejo de pacientes con SLT en pacientes con neoplasias hematológicas publicadas en 2015 recomiendan que todos los pacientes que recibirán quimioterapia sean tratados de manera profiláctica con base en el riesgo de desarrollar SLT, para prevención de lesión renal aguda (LRA), con monitorización de electrolitos para prevenir arritmias y crisis convulsivas. Pacientes con riesgo bajo pueden vigilarse, añadiendo alguna intervención solo en caso de considerarlo apropiado, pacientes con riesgo intermedio deberán recibir alopurinol más hidratación intravenosa, y pacientes con riesgo alto deberán recibir rasburicasa e hidratación intravenosa. La clave para el manejo del SLT es reconocer a los pacientes en riesgo para prevenir su aparición, sin embargo, hay una pequeña proporción de pacientes con tumores muy agresivos que desarrollarán SLT espontáneo, por lo que será imposible prevenirlo por completo (16).

En cuanto a los fármacos hipouricemiantes existen dos opciones: alopurinol y rasburicasa (16).

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa que reduce la producción de ácido úrico al disminuir la conversión de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Estos compuestos son más solubles que el ácido úrico, por lo que no se precipitan en las porciones distales de la nefrona. Es importante destacar que no incrementa la eliminación del ácido úrico ya formado, por lo que el efecto terapéutico no es inmediato (16-17).

La rasburicasa es la forma recombinante de la enzima urato oxidasa, misma que es endógena en la mayoría de los mamíferos, pero no en los seres humanos. Este fármaco metaboliza el urato a alantoina, una sustancia cinco a diez veces más soluble que el ácido úrico. Actúa de forma inmediata en el ácido úrico ya formado, por lo que es más eficaz en la reducción a corto plazo en los niveles de este (16,18).

Un ensayo clínico controlado fase III aleatorizó a 275 pacientes con neoplasias hematológicas en riesgo para SLT a recibir rasburicasa, rasburicasa con alopurinol o alopurinol. La incidencia de SLT-I fue menor con rasburicasa comparado con alopurinol (22.8% en el grupo de rasburicasa, 29.3% en el grupo de rasburicasa con alopurinol y 45% en el grupo de alopurinol) sin haber diferencia en la incidencia de SLT-c. La disminución de los niveles de ácido úrico se evidenció desde las 4 horas de haber administrado rasburicasa (6).

La dosis recomendada de alopurinol para prevención de SLT en adultos es de 200-400 mg/m<sup>2</sup> al día, dividido en 1 a 3 dosis con un máximo de 800 mg al día, con ajuste en pacientes con deterioro de la función renal. La dosis recomendada de rasburicasa es de 0.2 mg/kg al día o una dosis fija de 3 mg al día, recordando que este fármaco está contraindicado en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (16).

En México no está disponible rasburicasa, sin embargo, febuxostat es un inhibidor no purínico de la xantina oxidasa que no requiere ajuste a función renal y tiene una menor tasa de incidencia de reacciones de hipersensibilidad que alopurinol. Un estudio fase III aleatorizó a 346 pacientes con neoplasias hematológicas de riesgo intermedio y alto para SLT a recibir febuxostat (dosis fija de 120 mg al día) o alopurinol (dosis variable según el médico tratante: 200, 300 o 600 mg al día); no hubo diferencias entre la respuesta al tratamiento o la incidencia de SLT-c o SLT-I entre los 2 grupos. Febuxostat podría ser el tratamiento de elección en pacientes con hipersensibilidad a alopurinol o deterioro de la función renal, especialmente en escenarios donde no hay disponibilidad de rasburicasa (19).

El otro pilar de la profilaxis del SLT es la hidratación. Se desconoce el volumen exacto de líquidos requerido, pero las guías proponen la administración de 3 litros vía intravenosa en 24 horas para mantener una diuresis horaria de 100 a 150 ml, para el caso de los adultos. No se recomienda la alcalinización de la orina (16).

#### 1.1.6 Manejo

El manejo del SLT establecido debe establecerse con base en un consenso multidisciplinario entre hematología, nefrología y medicina crítica, idealmente en una unidad de cuidados intensivos. El primer paso en el manejo es mantener un gasto urinario alto con hidratación intravenosa vigorosa, con especial atención en el balance hídrico, con el objetivo de prevenir la cristalización de ácido úrico y el depósito de fosfato de calcio en los túbulos renales. Como ya se mencionó, el volumen de líquidos a infundir se desconoce con exactitud para el caso de los adultos, pero se recomienda administrar 3 litros/m<sup>2</sup> de superficie corporal vía IV cada 24 horas, para mantener un gasto urinario de 100 ml/m<sup>2</sup> por hora. Se recomiendan soluciones balanceadas con el menor contenido de potasio posible y el uso de diuréticos de manera cautelosa, especialmente en caso de reducción del gasto urinario sin causa obstructiva y balances positivos. El tratamiento hipouricémico ideal es con rasburicasa, a excepción de las situaciones ya mencionadas, o la falta de acceso a este fármaco. Se debe tratar la hiperkalemia en caso de que se presente y en casos refractarios considerar en conjunto con nefrología el inicio de terapia de reemplazo renal (TRR). La hipocalcemia nunca debe tratarse a menos que sea sintomática debido al riesgo de precipitación de fosfato de calcio. En casos de hiperfosfatemia grave que condicione hipocalcemia sintomática se debe considerar también la TRR. Se deben vigilar otros

criterios dialíticos de urgencia en caso de deterioro de la función renal. Se debe dar manejo para arritmias y crisis convulsivas en caso de presentarse acorde a protocolos establecidos (16).

### 1.1.7 Complicaciones, pronóstico y desenlaces

La prevalencia de LRA en SLT es muy variable según la serie consultada. Una cohorte retrospectiva de un centro en París, reportó que de 153 pacientes con SLT el 80.4% desarrolló LRA y 54.2% requirieron TRR. En su análisis multivariado los factores asociados con el desarrollo de LRA fueron la edad, género masculino, puntaje mSOFA y ácido úrico. Otra cohorte prospectiva (también francesa), reportó 63 pacientes con neoplasias hematológicas que desarrollaron SLT; de estos el 49.2% desarrolló LRA. La mortalidad hospitalaria y a los 6 meses fue menor en los pacientes que no desarrollaron LRA. Otro análisis de la misma encuesta estadounidense de pacientes hospitalizados, asoció el requerimiento de TRR con mayor riesgo de mortalidad. Desafortunadamente, los pacientes con neoplasias hematológicas y LRA suelen recibir regímenes de quimioterapia subóptimos, lo cual podría condicionar una menor tasa de remisión de la enfermedad (18-23).

En un análisis en EUA, se identificaron 9 034 (23.9%) casos de arritmia en 37 681 casos de SLT entre el 2009 y 2014, (una cuarta parte de todos los casos). La mortalidad fue mayor en los pacientes con SLT y arritmia comparado con los que no tuvieron eventos arrítmicos (32% vs 21.3%); el tipo de arritmia más frecuente fue fibrilación auricular (13.6%), seguido de taquicardia ventricular (2.6%) y flutter auricular (2.4%) (24).

De la misma encuesta nacional en EUA ya mencionada, se reportó una mortalidad intrahospitalaria del 21%, directa o indirectamente relacionada a SLT. 69% de los pacientes (19 462 de 28 370) desarrolló al menos una complicación mayor: LRA (58%), requerimiento de TRR (15%), sepsis (21%), falla respiratoria aguda (23%), sangrado de tubo digestivo (6%), enfermedad vascular cerebral hemorrágica (2%), paro cardiorrespiratorio (2%) o crisis convulsiva (1%). La mediana de estancia hospitalaria fue de mayor en quienes desarrollaron SLT. (4,21).

En un análisis de 788 pacientes con neoplasias hematológicas (reportes de utilización de los recursos en salud de 4 países de Europa), principalmente leucemias agudas y linfomas, se encontró una prevalencia de SLT del 27.8%. Los costos de hospitalización aumentaron más de 10 veces en pacientes que lo desarrollaron, comparado con los que no lo hicieron. Identificar a pacientes en riesgo y dar profilaxis individualizada podría reducir los costos de hospitalización en estos pacientes (25).

## 1.2 Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La LLA es la proliferación maligna de células linfoides detenidas en un estadio temprano de su diferenciación que pueden invadir médula ósea, sangre periférica y sitios extramedulares (26).

### 1.2.1 Epidemiología

La incidencia en Estados Unidos de América se estimó en 1.57 por cada 100 000 habitantes en 2014. Es mucho más frecuente en pacientes pediátricos: el pico de incidencia es entre el

primero y los cuatro primeros años de vida, disminuyendo durante los años posteriores. El 60% de los casos de LLA son diagnosticados en menores de 20 años, siendo a nivel mundial más frecuente la LMA que la LLA en adultos (11.5-20% de las leucemias agudas en adultos son LLA). En un estudio multicéntrico retrospectivo mexicano, de 1 018 pacientes diagnosticados con leucemia aguda mayores a 16 años, la LLA fue prácticamente igual de prevalente que la LMA (51% vs 49%), dato discordante respecto a la epidemiología reportada en el resto del mundo. La mediana de edad al diagnóstico fue de 31 años, sin diferencia en el género (26-28).

## 1.2.2 Genética de la LLA

### 1.2.2.1 Genética de la LLA estirpe B

La LLA estirpe B tiene muchos subtipos genéticos caracterizados por alteraciones cromosómicas como aneuploidía o rearrreglos. Identificar estos subgrupos es importante en la estratificación de riesgo debido a que se asocian fuertemente con el pronóstico de la enfermedad. Hiperdiploidia (ganancia de al menos 5 cromosomas) es de buen pronóstico y es frecuente en la población pediátrica, sin embargo, se presenta en menos del 3% de adolescentes y adultos jóvenes. Hipodiploidia se divide en 2 grupos debido a sus distintos perfiles transcripcionales y alteraciones genéticas: de 24-31 cromosomas, muy rara en población pediátrica y aún menos frecuente en adultos (<1%); de 32-39 cromosomas es de muy pobre pronóstico y su frecuencia aumenta con la edad, siendo muy rara en niños (<1%), representa >10% de los pacientes adultos. Los rearrreglos en MLL (11q23) aparecen de forma bifásica, hasta el 80% en niños <1 año de edad, 5% en niños >1 año, y >15% en adultos; se asocia a pobre pronóstico. La frecuencia de pacientes con LLA del cromosoma Filadelfia (t9;22) incrementa con la edad, siendo poco frecuente en niños y adolescentes (<6%) y más frecuente en adultos (25%); clásicamente se ha asociado a pobre pronóstico, sin embargo, el pronóstico mejora al añadir inhibidores de tirosin cinasa al tratamiento. Recientemente se ha descrito el subgrupo Filadelfia-*like* que tiene una expresión genética similar, pero sin el gen de fusión; su incidencia aumenta con la edad (10% en pacientes pediátricos, 25-30% en adolescentes y adultos jóvenes, y 20% en adultos); este subgrupo es más prevalente en hispanos confirmandoles un pronóstico adverso (26,29).

### 1.2.2.2 Genética de la LLA estirpe T

La LLA estirpe T es mucho menos frecuente y es bastante heterogénea. La activación constitutiva de la señalización de NOTCH por mutaciones que activan NOTCH1 o pérdida de la función de FBXW7 es el patrón oncogénico más frecuente (> 80%) (26).

## 1.2.3 Clínica

Los pacientes con LLA se presentan con síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso y diaforesis nocturna, además de síntomas y signos por pancitopenia (sangrados, disnea de esfuerzo, mareo e infecciones, entre otros). Menos del 10% tienen infiltración al sistema nervioso central (SNC), siendo más frecuentes las LLA estirpe B madura. Las LLA estirpe T se pueden presentar con masa mediastinal que ocasione estridor, sibilancias, derrame pericárdico o síndrome de vena cava superior. La invasión testicular es rara en adultos (30).

#### 1.2.4 Diagnóstico

Según las guías de la Organización Mundial de la Salud publicadas en 2016, el diagnóstico de LLA debe integrar la morfología del aspirado de médula ósea y biopsia de hueso, inmunofenotipo, genética y citogenética. El inmunofenotipo es el estándar de oro para la clasificación y evaluación del linaje de la clona. Para el análisis cromosómico se debe realizar citogenética convencional en cada paciente y complementar con hibridación con fluorescencia *in situ* o reacción en cadena de la polimerasa para detección de anormalidades genéticas seleccionadas. Avances en secuenciación de nueva generación permiten la secuenciación de todo el genoma (26,31).

#### 1.2.5 Factores pronósticos

Se deben identificar factores pronósticos para estratificar el riesgo del paciente, con la finalidad de seleccionar el tratamiento más adecuado y definir si es candidato a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) (26).

##### 1.2.5.1 Factores clínicos y biológicos

Los factores pronósticos clínicos clásicamente descritos son la edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, invasión a SNC, etnia, género y linaje (tabla 4). Recientemente se ha propuesto que estos factores clínicos son subrogados de anormalidades genéticas. Adolescentes, adultos jóvenes y adultos tienen más alta prevalencia de alteraciones moleculares de alto riesgo (como cromosoma Filadelfia y Filadelfia-like), además de ser menos tolerantes a esquemas intensivos como los empleados en pacientes pediátricos, lo cual les confiere un peor pronóstico. Durante la última década se han adaptado estrategias de tratamiento de regímenes pediátricos, además de terapia dirigida (como los inhibidores de tirosin cinasa) que han mejorado parcialmente el pronóstico de adolescentes y adultos jóvenes con LLA. Hay grupos citogenéticos que parecen tener mejor pronóstico (tabla 4) (26,31).

El pronóstico adverso de los pacientes hispanos con LLA se ha asociado a factores socioeconómicos y a mayor frecuencia de alteraciones de pobre pronóstico (26,29,32).

##### 1.2.5.2 Respuesta a tratamiento

La enfermedad mínima residual (EMR) es la presencia de enfermedad medible en pacientes en remisión completa por análisis convencionales y es el estándar para evaluar la respuesta al tratamiento y el pronóstico. Se realiza por citometría de flujo y métodos moleculares, y debe realizarse al final de las fases de inducción y consolidación (26).

#### 1.2.6 Tratamiento

Todos los esquemas de primera línea suelen incluir 4 fases en 2 a 3 años de tratamiento: inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento (figura 1). Se debe dar tratamiento dirigido para prevenir recaída a SNCI con quimioterapia intratecal. Se reserva trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para pacientes con enfermedad de riesgo desfavorable o con persistencia de EMR positiva. Estos regímenes de tratamiento han tenido excelentes resultados en pacientes pediátricos con LLA, reportándose supervivencia global a 5 años de hasta 90%. En adultos, la supervivencia global reportada a 5 años es de

aproximadamente el 45%. Los esquemas pediátricos aplicados en adolescentes y adultos jóvenes han incrementado la supervivencia global de estos pacientes hasta ser mayor al 50%, y en grupos de riesgo estándar hasta 70-80%. El pronóstico de pacientes mayores a 60 años sigue siendo pobre, con una supervivencia global reportada menor al 20% (26,30,33-34).

En un análisis de una cohorte en 5 centros de referencia en la ciudad de México que incluyó 559 adultos con LLA entre 2009 a 2015, la supervivencia global a 3 años fue del 22.1%; el esquema de tratamiento más usado fue *HyperCVAD* (47%), seguido de protocolos institucionales (36.1%) y esquemas pediátricos (10.2%). Aproximadamente 20% de los pacientes presentaron retrasos en su tratamiento (15).

Durante el tratamiento de inducción es cuando ocurren la mayor parte de las complicaciones infecciosas y no infecciosas del tratamiento, como neutropenia grave y fiebre, hemorragia, trombosis o síndrome de lisis tumoral. En un análisis en un centro en la Ciudad de México de 167 pacientes adultos con LLA se documentó al menos una complicación durante inducción en 91% de estos: infecciones en un 87.4%, requerimiento de TRR en un 10% y complicaciones hematológicas (hemorragia o trombosis) en un 11.8% (26,30,35).

#### 1.2.6.1 Nuevos agentes terapéuticos

Se han desarrollado terapias dirigidas para LLA. El antígeno CD20 está expresado en aproximadamente el 40% de los pacientes con LLA de estirpe B y se asocia con pronóstico pobre en adultos. Rituximab, un anticuerpo monoclonal contra CD20, asociado a esquemas de quimioterapia intensiva, se asocia con mejoría en la supervivencia global y disminución en la tasa de recaída, por lo que incluir estos agentes en el tratamiento de LLA de estirpe B con antígeno CD20 positivo es el estándar de tratamiento en la actualidad. En un análisis retrospectivo de un centro de tercer nivel en la Ciudad de México de 152 pacientes con LLA estirpe B se encontró expresión de CD20 en 47.7% de los pacientes; solo el 7.2% de los pacientes con expresión de CD20 recibieron tratamiento con rituximab. En el análisis multivariado el uso de rituximab se asoció con mejoría en la supervivencia global y remisión completa posterior a la inducción (26,36-37).

CD22 y CD19 se expresan en cerca del 90% de pacientes con LLA de estirpe B. Se han desarrollado terapias dirigidas contra estos blancos terapéuticos como inotuzumab ozogamicina (anticuerpo monoclonal contra CD22) y blinatumomab (anticuerpo biespecífico contra CD19) en estudios de fase 3 en pacientes con LLA de estirpe B en recaída o refractarios, con mejoría en la supervivencia global. La terapia celular con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (células CAR T) también ha demostrado resultados favorables en estudios fase 1 y 2 (26,38-40).

## **2. Planteamiento del problema**

La incidencia y prevalencia de la LLA en adultos en México no son despreciables. A pesar de los avances en el tratamiento de este padecimiento, la supervivencia global en adultos latinoamericanos con LLA es sustancialmente menor respecto a la reportada en países desarrollados.

El SLT es una complicación conocida de la LLA y sus complicaciones (en especial la LRA) se han descrito como factor independientemente relacionado con la mortalidad en múltiples cohortes norteamericanas y europeas. La incidencia de SLT es variable según la serie estudiada.

Es indispensable estratificar el riesgo de desarrollar SLT a los pacientes con LLA que recibirán tratamiento con quimioterapia para establecer estrategias para profilaxis de esta complicación. Las guías para establecer el riesgo de desarrollo de SLT están basadas en recomendaciones de experto y no en evidencia sólida; los factores que se toman en cuenta son la cifra de leucocitos y de DHL al diagnóstico.

Se han diseñado puntajes pronósticos para predecir el riesgo de desarrollar SLT en adultos con LMA que estratifican mejor a los pacientes. Variables como el género, ácido úrico, DHL, fósforo y leucocitos se han asociado con el desarrollo de este.

No hay estudios que evalúen la prevalencia de SLT, los factores de riesgo para desarrollarlo y su impacto en el pronóstico en adultos con LLA.



### **3. Justificación**

Es imperativo diseñar estrategias para mejorar la supervivencia global en adultos latinoamericanos con LLA. Encontrar factores asociados al desarrollo de SLT nos permitirá diseñar estrategias individualizadas para prevenir esta complicación que en múltiples cohortes se ha asociado a aumento en la mortalidad. No existe hasta el momento ningún estudio publicado que tenga este objetivo.

En este trabajo se pretende analizar las características de una cohorte de pacientes adultos con LLA en primer tratamiento de inducción a la remisión en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México. Se buscará intencionadamente el desarrollo de SLT, los factores asociados con el desarrollo de esta complicación y el impacto de desarrollarla en el pronóstico de la enfermedad.

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo primario**

Determinar si existen factores asociados con el desarrollo de SLT en adultos con LLA en su primer tratamiento de inducción a la remisión en un centro hospitalario de tercer nivel en la Ciudad de México.

### **4.2 Objetivos secundarios:**

1. Conocer la prevalencia del SLT laboratorial y clínico en adultos con LLA.
2. Describir y comparar las características demográficas, comorbilidades, características de la LLA, esquema de tratamiento recibido y cifras de laboratorio al diagnóstico en adultos con LLA con y sin SLT.
3. Determinar el desarrollo de SLT tiene impacto en desenlaces como son supervivencia global, ingreso a terapia intensiva, muerte en inducción, muerte, remisión completa y recaída.

## **5. Hipótesis**

La cifra de leucocitos y DHL al diagnóstico se asocian con el desarrollo de SLT en adultos con LLA en primer tratamiento de inducción a la remisión.

## 6. Metodología

### 6.1 Diseño del estudio

Cohorte, retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico.

### 6.2 Recolección de información

En el Archivo Clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) se solicitó la lista de pacientes con diagnóstico de LLA que ingresaron a Hospitalización de enero de 2015 a marzo de 2020.

Se revisaron los expedientes electrónicos (SoTeci Clinic) y el sistema de exámenes de laboratorio interno del Instituto (Labsis).

### 6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Se incluyeron pacientes de 18 años o mayores con diagnóstico de LLA en su primer tratamiento de inducción a la remisión. No se consideró un tiempo mínimo para la inclusión al estudio.

Criterios de exclusión:

- Se excluyó a los pacientes que no recibieron tratamiento con intención curativa, con enfermedad renal crónica y con enfermedades relacionadas con el metabolismo mineral.

Criterios de eliminación:

- Se eliminó a los pacientes con datos incompletos en el expediente clínico.

### 6.4 Análisis estadístico

El análisis se llevó a cabo mediante estadística descriptiva. Para las variables continuas se empleó mediana y media como medida de dispersión. Para las variables categóricas se emplearon frecuencias y proporciones. Para determinar diferencias entre grupos en las variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas, según su distribución, se empleó la prueba T de Student o U de Mann-Whitney. Se consideró significancia estadística con un valor de  $p \leq 0.05$ . Se estimó el riesgo provisto por cada una de las variables expresado a través de razón de momios [odds ratio (OR)] con un intervalo de confianza del 95%. Para la evaluación del análisis de supervivencia se realizó regresión de Cox y se expresa a través de riesgo relativo (HR) con un intervalo de confianza del 95%. Para todo lo anterior, se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

### 6.5 Definición de variables

Véase en tabla 4 en el apartado de anexos.

## 7. Resultados

En el periodo de enero de 2015 a marzo de 2020 se identificaron 129 pacientes adultos con LLA, de los cuales se excluyeron 21 por haber fallecido antes de recibir tratamiento, por no recibir esquema de tratamiento con intención curativa o por no contar con la información completa en el expediente; se incluyeron en el análisis a 108 pacientes.

Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes se describen en la Tabla 6. La mediana de edad al diagnóstico de LLA fue de 30.5 años (rango intercuartil, 23-49 años) y 56 pacientes (51.9%) fueron de género masculino. Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes fueron diabetes mellitus (14.8%), sobrepeso en (14.8%), obesidad (12%) e hipertensión arterial sistémica (12%).

102 pacientes tuvieron diagnóstico de LLA de estirpe B (94.4%) y 5 de LLA de estirpe T (4.6%), solo 1 paciente tuvo diagnóstico de leucemia aguda de fenotipo mixto. Se encontró cromosoma Filadelfia en 14 pacientes (13%) y rearrreglos en MLL en 3 pacientes (2.8%). 69.4% de los pacientes se clasificaron de riesgo pronóstico adverso. 47 pacientes (43.5%) recibieron tratamiento de inducción a la remisión con HyperCVAD, 30 pacientes (22.2%) con esquema pediátrico y 20 pacientes (18.5%) con un esquema institucional (HOP). 20 pacientes (18.5%) recibieron rituximab durante la fase de inducción.

En cuanto a los laboratorios de ingreso cuando se diagnosticó LLA, la mediana de leucocitos fue de 12 800 cels/mm<sup>3</sup> (rango intercuartil, 2 875-77 400 cels/mm<sup>3</sup>) y de plaquetas fue de 35 000 cels/mm<sup>3</sup> (rango intercuartil, 13 000-68 750 cels/mm<sup>3</sup>), la media de hemoglobina fue de 8.57 g/dl (desviación estándar, +/- 2.89 g/dl), la mediana de DHL fue de 581.5 U/l (rango intercuartil, 288.5-1 104 U/l), de ácido úrico fue de 5.67 mg/dl (rango intercuartil, 4.04-8.8 U/l) y de creatinina fue de 0.84 mg/dl (rango intercuartil, 0.65-1.1 mg/dl), la media de potasio fue de 3.98 mmol/l (desviación estándar, +/- 0.78 mmol/l) y de fósforo fue de 4.1 mg/dl (desviación estándar, +/- 1.06 mg/dl).

Se observó SLT en 33 pacientes (30.6%), de los cuales 14 (13%) tuvieron SLT-I y 19 (17.6%) SLT-c (tabla 7). El componente laboratorial más frecuente del SLT-I fue la hiperfosfatemia (30.6%), posteriormente en orden de frecuencia hiperuricemia (25%), hiperkalemia (12%) e hipocalcemia (7.4%). Una cuarta parte de los pacientes desarrolló lesión renal aguda y solamente 2 de ellos (1.8%) requirieron alguna modalidad de TRR durante la inducción. 10 pacientes (9.3%) desarrollaron algún tipo de arritmia cardíaca y 5 pacientes (4.6%) crisis convulsivas.

### Factores asociados con el desarrollo de SLT

El análisis univariado (tabla 8) mostró que el desarrollo de SLT se asoció de forma significativa con leucocitosis arriba de 20 000 cels/mm<sup>3</sup> al diagnóstico (OR 3.55 [1.49-8.43], p=0.003), DHL por arriba de 2 veces el límite superior normal (542 U/l) al diagnóstico (OR 4 [1.51-10.59], p=0.004) y tener sobrepeso (OR 5 [1.63-15.27], p=0.003). El tratamiento recibido y alteraciones cromosómicas no se asociaron con riesgo de desarrollar SLT.

En el análisis multivariado (tabla 9) se mantienen como factores independientes asociados a SLT las mismas 3 variables: leucocitosis arriba de 20 000 cels/mm<sup>3</sup> al diagnóstico (OR 3.03

[1.04-8.83],  $p=0.042$ ), DHL por arriba de 2 veces el límite superior normal (542 U/l) al diagnóstico (OR 3.06 [1.05-8.91],  $p=0.04$ ) y tener sobrepeso (OR 7.45 [1.76-31.5],  $p=0.006$ ).

### **Desarrollo de un puntaje para predecir SLT**

Con base en los coeficientes de regresión del análisis multivariado por cada variable, se desarrolló un puntaje para predecir SLT. Las variables y su puntaje se muestran en la figura 2, así como la probabilidad de SLT con base en el puntaje. Se le asignó 2 puntos a tener sobrepeso, 1 punto a leucocitos por arriba de 20 000 cels/mm<sup>3</sup> al diagnóstico y 1 punto a DHL por arriba de 2 veces el límite superior normal (542 U/l) al diagnóstico, para un total de 4 puntos. La probabilidad de tener SLT de acuerdo al puntaje fue 5%, 33.3%, 40%, 50% y 100% en los pacientes con 0, 1, 2, 3 y 4 puntos respectivamente.

### **Desenlaces y su asociación con SLT**

La mediana de seguimiento de la cohorte fue de 13 meses (rango intercuartil, 4-22.75 meses). La mediana de supervivencia global del grupo de pacientes con SLT fue de 12 meses (IC 5.74-18.25 meses), la cual fue significativamente menor (Log rank 11.461,  $p=0.001$ ) comparado con la mediana de supervivencia global del grupo de pacientes sin SLT que fue de 54 meses (24.48-83.52 meses) (figura 3).

El desarrollo de SLT durante inducción se asoció a una mayor estancia en terapia intensiva (39.4% vs. 18.7%,  $p=0.022$ ), una tendencia no significativa a mayor mortalidad en inducción (21.2% vs. 14.77%,  $p=0.4$ ) y menor tasa de respuesta completa (66.7% vs. 89.3%,  $p=0.004$ ).

## 8. Discusión

Este estudio evaluó de forma retrospectiva 108 pacientes adultos con LLA en su primer tratamiento con intención curativa en un hospital de tercer nivel de atención en la Ciudad de México, en el periodo comprendido entre enero de 2015 a marzo de 2020 buscando la prevalencia de SLT en este grupo de pacientes y factores asociados con el desarrollo de esta complicación.

No existe en la literatura ningún estudio que haya tenido como objetivo determinar de forma intencionada la prevalencia de SLT en pacientes adultos con LLA. En las cohortes de SLT que incluyen neoplasias hematológicas, principalmente leucemias agudas y linfomas, la prevalencia es variable, desde un 9% hasta un 41%. El porcentaje de pacientes que desarrolló SLT en nuestra cohorte fue del 30.3%, cifra mayor a la reportada en estudios realizados en pacientes pediátricos con LLA y pacientes adultos con LMA. El 17.6% presentó SLT-c, porcentaje también superior a lo reportado en la literatura. Que la prevalencia sea mayor respecto al estudio más grande reportado hasta la actualidad (llevado a cabo en niños con LLA, con una prevalencia del 1%, en 5537 pacientes) podría quizá explicarse por la mayor reserva funcional renal, así como una menor prevalencia de comorbilidades que condicionen daño renal o predisposición al desarrollo del mismo (como diabetes mellitus y hipertensión arterial sistémica). Una cohorte de 5 centros de la Ciudad de México de pacientes adultos con LLA reportó una prevalencia de 9% de SLT, sin embargo, este estudio no fue diseñado para buscar SLT. Por nuestra parte, se llevó a cabo una búsqueda retrospectiva del historial de exámenes de laboratorio de los pacientes durante el tratamiento de inducción para integrar el diagnóstico de SLT, estuviera o no consignado en el expediente clínico, lo cual podría explicar esta diferencia.

Este estudio muestra que el desarrollo de SLT es una complicación relativamente frecuente en pacientes adultos con LLA en tratamiento de inducción.

La estratificación de riesgo para desarrollar SLT está basada en recomendaciones de experto, al considerarse la factibilidad de desarrollar las alteraciones metabólicas propias de dicha entidad, en el contexto de una cifra alta de leucocitos (un mayor volumen tumoral que sufrirá lisis celular después del inicio de quimioterapia, con la consiguiente liberación de su contenido a la circulación sistémica) y una cifra alta de DHL (enzima presente en todas las células, incluyendo las tumorales, y las células neoplásicas se valen de ella para la producción de energía). Sin embargo, los puntos de corte de estas 2 variables (definidas por Cairo y Bishop) no están basados en ningún análisis retrospectivo o prospectivo, y fueron decididos de forma arbitraria.

No existe ningún estudio reportado hasta el día de hoy que busque de manera dirigida factores asociados con el desarrollo de SLT en adultos con LLA. Nuestro análisis multivariado reveló que una cifra  $>20,000$  leucocitos por  $\text{mm}^3$  al diagnóstico, una DHL  $>2$  veces el límite superior normal en U/l al diagnóstico y tener sobrepeso se encuentran asociados de forma significativa e independiente con el desarrollo de SLT. El punto de corte para DHL es el mismo que el definido por Cairo y Bishop, sin embargo, el punto de corte de leucocitos es mucho menor, pues ellos consideran alto riesgo para SLT cuando los leucocitos se encuentran por arriba de  $100,000$  cels/ $\text{mm}^3$ . Estas variables ya habían sido descritas previamente como asociadas al desarrollo de SLT en el contexto de LMA. Tener

sobrepeso fue la variable con mayor asociación al desarrollo de SLT; es una condición que predispone al deterioro de la función renal, lo cual podría explicar la relación encontrada. No se había descrito la relación de sobrepeso con el desarrollo de SLT en ninguna neoplasia maligna. Por otro lado, ni el esquema de tratamiento ni alteraciones cromosómicas se asociaron con el desarrollo de esta complicación.

Se diseñó un puntaje con las 3 variables mencionadas: 2 puntos para sobrepeso y 1 punto para DHL y leucocitos, con los puntos de corte ya mencionados. El 100% de los pacientes de la cohorte que tuvieron 4 puntos presentaron SLT, lo cual lo hace atractivo y simple para definir el riesgo en los pacientes adultos con LLA.

La debilidad del estudio descansa en la naturaleza retrospectiva del mismo y en el número limitado de pacientes, sin embargo, sienta las bases para ampliar la cohorte retrospectiva de forma multicéntrica y así determinar si la asociación con estas variables persiste, y con ello buscar la validación externa y prospectiva de este puntaje.

En cuanto a la supervivencia, el grupo de pacientes que desarrolló SLT tiene una mortalidad mayor. La mediana de supervivencia de los pacientes con SLT fue de 12 meses, mientras que en los pacientes sin SLT fue de 54 meses.

De validarse este modelo predictivo, nos ayudaría a identificar de una forma simple y precisa a pacientes con alto riesgo para desarrollar SLT y así implementar estrategias alternativas y/o más agresivas para la profilaxis de esta complicación, y así reducir la morbimortalidad en este grupo de pacientes.



## **9. Conclusión**

El desarrollo de SLT es una complicación frecuente en pacientes con LLA, aproximadamente 1 de cada 3 pacientes en esta cohorte lo desarrollaron. La cifra de leucocitos y de DHL al diagnóstico además de tener sobrepeso son los factores asociados de forma independiente con el desarrollo de esta complicación. La mortalidad en los pacientes con LLA que presentaron SLT es significativamente mayor. Se diseñó un puntaje simple para predecir SLT en este grupo de pacientes que nos puede ser útil para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar esta complicación e individualizar su profilaxis para mejorar los desenlaces de adultos con LLA en tratamiento de inducción a la remisión.

## 10. Referencias bibliográficas

1. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011 May 12;364(19):1844-54.
2. Rahmani B, Patel S, Seyam O, Gandhi J, Reid I, Smith N, Khan SA. Current understanding of tumor lysis syndrome. *Hematol Oncol*. 2019 Dec;37(5):537-547.
3. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004 Oct;127(1):3-11.
4. Durani U, Shah ND, Go RS. In-Hospital Outcomes of Tumor Lysis Syndrome: A Population-Based Study Using the National Inpatient Sample. *Oncologist*. 2017 Dec;22(12):1506-1509.
5. Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A, Porter DL, Perl A, Stadtmauer E, Tsai D, Gewirtz A, Luger SM. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2006 May;47(5):877-83.
6. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, Luger S, Dey BR, Schiller GJ, Pham D, Abboud CN, Krishnamurthy M, Brown A Jr, Laadem A, Seiter K. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4207-13.
7. Palmer BF, Clegg DJ. Diagnosis and treatment of hyperkalemia. *Cleve Clin J Med*. 2017 Dec;84(12):934-942.
8. Kovesdy CP. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. *Am J Med*. 2015 Dec;128(12):1281-7.
9. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008 Jun 7;336(7656):1298-302.
10. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel. 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 May;149(4):578-86.
11. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, Ortí G, Algarra L, Martínez J, Moscardó F, de la Rubia J, Jarque I, Sanz G, Sanz MA. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008 Jan;93(1):67-74.
12. Ejaz AA, Pourafshar N, Mohandas R, Smallwood BA, Johnson RJ, Hsu JW. Uric acid and the prediction models of tumor lysis syndrome in AML. *PLoS One*. 2015 Mar 16;10(3):e0119497.
13. Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A, Porter DL, Perl A, Stadtmauer E, Tsai D, Gewirtz A, Luger SM. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2006 May;47(5):877-83.
14. Xue Y, Chen J, Gao S, Zhai X, Wang N, Gao J, Lv Y, Yin M, Zhuang Y, Zhang H, Zhu X, Wu X, Li CK, Hu S, Liang C, Jin R, Jiang H, Yang M, Sun L, Pan K, Cai J, Tang J, Guan X, Fang Y. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep*. 2021 May 6;11(1):9656.
15. Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, Rozen-Fuller E, Pérez-Rocha F, Nava-Gómez C, Ortiz-Zepeda M, Álvarez-Vera JL, Ramos-Peñañiel

- CO, Meillón-García LA, Rodríguez-Rodríguez S, Pomerantz-Okon A, Turrubiates-Hernández FJ, Demichelis-Gómez R. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). *Cancer Med.* 2018 Jun;7(6):2423-2433.
16. Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015 Jun;169(5):661-71.
  17. Hande KR, Hixson CV, Chabner BA. Postchemotherapy purine excretion in lymphoma patients receiving allopurinol. *Cancer Res.* 1981 Jun;41(6):2273-9.
  18. De Bont JM, Pieters R. Management of hyperuricemia with rasburicase review. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004 Oct;23(8-9):1431-40.
  19. Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, Borsaru G, Pristupa AS, Bosi A, Grosicki S, Glushko NL, Ristic D, Jakucs J, Montesinos P, Mayer J, Rego EM, Baldini S, Scartoni S, Capriati A, Maggi CA, Simonelli C; FLORENCE Study Group. FLORENCE: a randomized, double-blind, phase III pivotal study of febuxostat versus allopurinol for the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients with hematologic malignancies at intermediate to high TLS risk. *Ann Oncol.* 2015 Oct;26(10):2155-61.
  20. Abdel-Nabey M, Chaba A, Serre J, Lengliné E, Azoulay E, Darmon M, Zafrani L. Tumor lysis syndrome, acute kidney injury and disease-free survival in critically ill patients requiring urgent chemotherapy. *Ann Intensive Care.* 2022 Feb 15;12(1):15.
  21. Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2010 Feb;51(2):221-7.
  22. Garimella PS, Balakrishnan P, Ammakkanavar NR, Patel S, Patel A, Konstantinidis I, Annapureddy N, Nadkarni GN. Impact of dialysis requirement on outcomes in tumor lysis syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2017 Jan;22(1):85-88.
  23. Canet E, Zafrani L, Lambert J, Thieblemont C, Galicier L, Schnell D, Raffoux E, Lengline E, Chevret S, Darmon M, Azoulay E. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One.* 2013;8(2):e55870.
  24. Gangani K, Fong HK, Faisaluddin M, Lodhi MU, Manaktala P, Sadolika A, Shah V, Gandhi Z, Abu Hassan F, Savani S, Doshi R, Desai R. Arrhythmia in tumor lysis syndrome and associated in-hospital mortality: A nationwide inpatient analysis. *J Arrhythm.* 2020 Dec 18;37(1):121-127.
  25. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, Pieters R, Uyttebroeck A. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma.* 2003 Jan;44(1):77-83.
  26. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1146-1162.
  27. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jan;68(1):7-30.
  28. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montaña-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez MD, Barrera-Chairez E, López-Arrollo JL, Ramos-Peñafiel CO, León-Peña A, González-López EE, Rivas-García PE,

- Tellez-Hinojosa CA, Gómez-De León A, Jaime-Pérez JC. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Jan;17(1):46-51.
29. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, Eterovic AK, Chen K, Zweidler-McKay P, Lu X, Fawcett G, Wang SA, Konoplev S, Harvey RC, Chen IM, Payne-Turner D, Valentine M, Thomas D, Garcia-Manero G, Ravandi F, Cortes J, Kornblau S, O'Brien S, Pierce S, Jorgensen J, Shaw KR, Willman CL, Mullighan CG, Kantarjian H, Konopleva M. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*. 2017 Feb 2;129(5):572-581.
  30. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, Wetzler M, Hoelzer D, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010 Mar 1;116(5):1165-76.
  31. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
  32. Pui CH, Roberts KG, Yang JJ, Mullighan CG. Philadelphia Chromosome-like Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Aug;17(8):464-470.
  33. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):34-43.
  34. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, Amrein PC, Ballen KK, Seftel MD, Turner AR, Leber B, Howson-Jan K, Kelly K, Cohen S, Matthews JH, Savoie L, Wadleigh M, Sirulnik LA, Galinsky I, Neuberger DS, Sallan SE, Stone RM. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015 Mar;29(3):526-34.
  35. Inclan-Alarcon SI, Riviello-Goya S, Teran-De-la-Sancha K, Fierro-Angulo OM, Acosta-Medina AA, Demichelis-Gomez R, Bourlon C. Induction-related mortality in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in a resource-limited setting: do treatment-related complications create more impact than disease biology? *Blood Res*. 2022 Mar 31;57(1):29-33.
  36. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, Chevallier P, Hunault M, Boissel N, Escoffre-Barbe M, Hess U, Vey N, Pignon JM, Braun T, Marolleau JP, Cahn JY, Chalandon Y, Lhéritier V, Beldjord K, Béné MC, Ifrah N, Dombret H; for GRAALL. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1044-53.
  37. Esteban RE, Christianne B, Alvaro A, Demichelis-Gómez R. Prognostic Effect of CD20 Expression in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 May;18(5):361-367.
  38. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, O'Brien SM, Jabbour E, Wang T, Liang White J, Sleight B, Vandendries E, Advani AS. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*. 2019 Jul 15;125(14):2474-2487.
  39. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, Wei A, Dombret H, Foà R, Bassan R, Arslan Ö, Sanz MA, Bergeron J, Demirkan F, Lech-Maranda E, Rambaldi A, Thomas X, Horst HA, Brüggemann M, Klapper W,

- Wood BL, Fleishman A, Nagorsen D, Holland C, Zimmerman Z, Topp MS. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):836-847.
40. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, Bader P, Verneris MR, Stefanski HE, Myers GD, Qayed M, De Moerloose B, Hiramatsu H, Schlis K, Davis KL, Martin PL, Nemecek ER, Yanik GA, Peters C, Baruchel A, Boissel N, Mechinaud F, Balduzzi A, Krueger J, June CH, Levine BL, Wood P, Taran T, Leung M, Mueller KT, Zhang Y, Sen K, Lebwohl D, Pulsipher MA, Grupp SA. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439-448.

## ANEXOS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de SLT-l.

Síndrome de lisis tumoral laboratorial	
Ácido úrico	> 8 mg/dl o aumento de > 25% del basal
Potasio	> 6 mmol/l o aumento de > 25% del basal
Fósforo	> 4.5 mg/dl o aumento de > 25% del basal
Calcio	< 7 mg/dl o disminución de > 25% del basal
Se deben cumplir 2 o más de las alteraciones ya mencionadas 3 días antes o 7 días después del inicio de quimioterapia.	

Tabla 2. Criterios diagnósticos de SLT-c.

Síndrome de lisis tumoral clínico	
Lesión renal aguda	Aumento de la creatinina > 1.5 veces del basal o > 0.3 mg/dl en < 48 horas
Arritmia cardíaca o muerte súbita	
Crisis convulsivas	
Se deben cumplir criterios para síndrome de lisis tumoral más 1 de las alteraciones ya mencionadas que no se puedan atribuir a otras causas.	

Tabla 3. Estratificación de riesgo para SLT en adultos.

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Tumores sólidos	LLC tratada con fludarabina o rituximab, o leucocitosis > 50 000 cels/mm <sup>3</sup>	LMA con leucocitosis > 100 000 cels/mm <sup>3</sup>
Mieloma múltiple	LMA con leucocitosis entre 25 000 y 100 000 cels/mm <sup>3</sup>	LLA con leucocitosis > 100 000 cels/mm <sup>3</sup> o DHL > 2 veces LSN
Leucemia mieloide crónica	LMA con leucocitosis < 25 000 cels/mm <sup>3</sup> y DHL > 2 veces LSN	LB estadio III/IV o DHL > 2 veces LSN
LnH indolente	LnH de grado intermedio y DHL > 2 veces LSN	LL estadio III/IV o DHL > 2 veces LSN
LH	LLA con leucocitosis < 100 000 cels/mm <sup>3</sup> y DHL < 2 veces LSN	Cualquiera con riesgo intermedio con deterioro de la función renal

LLC sin fludarabina o rituximab como tratamiento y leucocitosis < 50 000 cels/mm <sup>3</sup>	LL estadio I/II con DHL < 2 veces LSN	Cualquiera con riesgo intermedio con elevación basal de ácido úrico, potasio o fósforo
LMA con leucocitosis < 25 000 cels/mm <sup>3</sup> y DHL < 2 veces LSN	LB estadio I/II con DHL < 2 veces LSN	
LnH de grado intermedio y DHL < 2 veces LSN		
LnH anaplásico		

LnH, linfoma no Hodgkin; LH, linfoma de Hodgkin; LLC, leucemia linfocítica crónica; LMA, leucemia mieloide aguda; DHL, deshidrogenasa láctica; LSN, límite superior de la normalidad; LLA, leucemia linfoblástica aguda; LL, linfoma linfoblástico; LB, linfoma de Burkitt.

Tabla 4. Clasificación de riesgo de LLA.

		Riesgo estándar	Riesgo desfavorable
Características demográficas	Edad	Menor o igual a 35 años	Mayor a 35 años o menor a 1 año
Características clínicas y moleculares	Citogenética y molecular	Hiperdiploidía, t(12;21), trisomía (4, 10 y 10)	t(9;22), rearrreglos MLL (11q23), cariotipo complejo, hipodiploidía, iAMP21, t(17;19), Filadelfia-like, t(v;14q32)
	Leucocitos al diagnóstico	Menos de 30 a 50 mil por mm <sup>3</sup> en inmunofenotipo B, menos de 100 mil por mm <sup>3</sup> en inmunofenotipo T	Más de 30 a 50 mil por mm <sup>3</sup> en inmunofenotipo B, más de 100 mil por mm <sup>3</sup> en inmunofenotipo T
Respuesta a tratamiento	EMR	Negativa (menor o igual a 0.01% posterior a la inducción o etapas tempranas de consolidación)	Positiva (mayor a 0.01% posterior a la inducción o etapas tempranas de consolidación)

Tabla 5. Definición de variables.

Variable	Definición	Unidad de medida	Tipo de variable
Edad al diagnóstico	Años vividos al momento del diagnóstico	Años	Cuantitativa
Género	Condición orgánica que distingue al	0=mujer	Cualitativa

	varón de la mujer	1=hombre	nominal
Peso	Peso en kilogramos al momento del diagnóstico	Kilogramos	Cuantitativa
Fecha del diagnóstico de LLA	Fecha en la que se realizó el aspirado de médula ósea con el que se diagnosticó LLA	Día, mes y año	Cuantitativa
Leucocitos al diagnóstico	Cifra de leucocitos consignada en la biometría hemática a su ingreso a hospitalización cuando se diagnosticó LLA	Células por mm <sup>3</sup>	Cuantitativa
Plaquetas al diagnóstico	Cifra de plaquetas consignada en la biometría hemática a su ingreso a hospitalización cuando se diagnosticó LLA	Células por mm <sup>3</sup>	Cuantitativa
Hemoglobina al diagnóstico	Cifra de hemoglobina consignada en la biometría hemática a su ingreso a hospitalización cuando se diagnosticó LLA	Gramos por decilitro	Cuantitativa
Diabetes mellitus (DM)	Diagnóstico de DM consignado en el expediente	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Diagnóstico de HAS consignado en el expediente	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Índice de masa corporal (IMC)	Cociente del peso entre el cuadrado de la talla al momento del diagnóstico	Kilogramos sobre metros cuadrados	Cuantitativa
Sobrepeso	IMC entre 25 a 30 kg/m <sup>2</sup> al momento del diagnóstico	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Obesidad	IMC por arriba de 30 kg/m <sup>2</sup> al momento del diagnóstico	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Inmunofenotipo	Célula que genera la clona en la LLA	1=B 2=T 3=Mixto	Cualitativa nominal
Riesgo	Clasificación pronóstica de la LLA según la tabla 4	0=estándar 1=adverso	Cualitativa nominal
Cromosoma Filadelfia	Presencia de cromosoma Filadelfia	0=negativo 1=positivo	Cualitativa nominal
Rearreglos en MLL	Presencia de rearreglos en MLL	0=negativo 1=positivo	Cualitativa nominal



DHL al ingreso	Cifra de DHL en suero a su ingreso a hospitalización cuando se diagnosticó LLA	Unidades por litro	Cuantitativa
Ácido úrico al ingreso	Cifra de ácido úrico en suero a su ingreso a hospitalización cuando se diagnosticó LLA	Miligramos por decilitro	Cuantitativa
Creatinina al ingreso	Cifra de creatinina en suero a su ingreso a hospitalización cuando se diagnosticó LLA	Miligramos por decilitro	Cuantitativa
Potasio al ingreso	Cifra de potasio en suero a su ingreso a hospitalización cuando se diagnosticó LLA	Milimoles por litro	Cuantitativa
Fósforo al ingreso	Cifra de fósforo en suero a su ingreso a hospitalización cuando se diagnosticó LLA	Miligramos por decilitro	Cuantitativa
Tratamiento de inducción	Esquema de tratamiento recibido en inducción	1=HyperCVAD 2=Pediátrico 3=HOP 4=otro	Cualitativa nominal
Rituximab en inducción	Uso de rituximab en el tratamiento de inducción	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Riesgo para SLT	Riesgo según la clasificación de Cairo Bishop	0=intermedio 1=alto	Cualitativa nominal
SLT	Desarrollo de SLT clínico o laboratorio según las tablas 1 y 2	0=no 1=si	Cualitativa nominal
SLT-I	Desarrollo de SLT laboratorio según la tabla 1	0=no 1=si	Cualitativa nominal
SLT-c	Desarrollo de SLT clínico según la tabla 2	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Hiperuricemia	Elevación de ácido úrico sérico por arriba de 8 mg/dl como componente de SLT	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Hiperfosfatemia	Elevación de fósforo sérico por arriba de 4.5 mg/dl como componente de SLT	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Hiperkalemia	Elevación de potasio sérico por arriba de 6 mmol/l como componente de SLT	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Hipocalcemia	Disminución de calcio sérico por debajo de 7 mg/dl como componente de SLT	0=no 1=si	Cualitativa nominal

Lesión renal aguda	Elevación de la creatinina sérica 0.3 mg/dl o más, o más de 1.5 veces el valor basal, como componente de SLT	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Arritmia cardíaca	Desarrollo de cualquier arritmia cardíaca como componente de SLT	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Crisis convulsiva	Desarrollo de crisis convulsiva de cualquier tipo como componente de SLT	0=no 1=si	Cualitativa nominal
TRR	Requerimiento de alguna modalidad de diálisis durante hospitalización	0=no 1=si	Cualitativa nominal
TRR al egreso	Requerimiento de alguna modalidad de diálisis posterior al egreso de hospitalización	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Choque cardiogénico	Hipotensión e hipoperfusión clínica como consecuencia de arritmia cardíaca asociada a SLT	0=no 1=si	Cualitativa nominal
Fecha de último seguimiento	Fecha cuando acudió por última vez a consulta, hospitalización o muerte	Día, mes, año	Cuantitativa
Meses de seguimiento	Meses desde la fecha del diagnóstico de LLA hasta la última cita en consulta, episodio de hospitalización o muerte	Meses	Cuantitativa
Muerte	Muerte por cualquier causa	0=no 1=si	Cualitativa
Fecha de muerte	Fecha en la que ocurrió la muerte	Día, mes, año	Cuantitativa
Muerte en inducción	Muerte por cualquier causa durante tratamiento de inducción	0=no 1=si	Cualitativa
Remisión completa	Remisión completa clínica (por aspirado de médula ósea) de la LLA posterior al tratamiento de inducción	0=no 1=si	Cualitativa
EMR positiva	Enfermedad medible por citometría de flujo o métodos moleculares > 0.01% tras a una remisión completa posterior a la inducción	0=no 1=si	Cualitativa
Recaída	Recaída de la LLA en médula ósea, sangre periférica u órganos extramedulares tras a una remisión completa	0=no 1=si	Cualitativa
Fecha de	Fecha en la que se documentó la	Día, mes, año	Cuantitativa

recaída	recaída		
Ingreso en terapia intensiva	Ingreso a terapia intensiva durante tratamiento de inducción	0=no 1=si	Cualitativa
Neutropenia grave y fiebre	Presencia de neutropenia grave y fiebre durante inducción	0=no 1=si	Cualitativa

Tabla 6. Características demográficas, clínicas y de laboratorio basales de los pacientes con LLA así como de la leucemia y del tratamiento recibido.

	Total (n=108)
<i>Características demográficas y comorbilidades</i>	
Edad (años)	30.5 (23-49)
Género masculino	56 (51.9%)
Peso (kg)	69.6 (+/- 15.76)
DM	16 (14.8%)
HAS	13 (12%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.07 (+/- 5.16)
Sobrepeso	16 (14.8%)
Obesidad	13 (12%)
<i>Características de la LLA, inmunofenotipo y alteraciones cromosómicas</i>	
LLA B	102 (94.4%)
LLA T	5 (4.6%)
Cromosoma Filadelfia	14 (13%)
Rearreglos MLL	3 (2.8%)
Riesgo adverso	75 (69.4%)
Riesgo alto para SLT	53 (49.1%)
<i>Laboratorios al diagnóstico</i>	
Leucocitos (cels/mm <sup>3</sup> )	12 800 (2 875-77 400)
Plaquetas (cels/mm <sup>3</sup> )	35 000 (13 000-68 750)
Hemoglobina (g/dl)	8.57 (+/- 2.89)
DHL (U/l)	581.5 (288.5-1 104)

Ácido úrico (mg/dl)	5.67 (4.04-8.8)
Creatinina (mg/dl)	0.84 (0.65-1.1)
Potasio (mmol/l)	3.98 (+/- 0.78)
Fósforo (mg/dl)	4.1 (+/- 1.06)
<i>Tratamiento</i>	
HyperCVAD	47 (43.5%)
Pediátrico	30 (27.8%)
HOP	24 (22.2%)
Rituximab	20 (18.5%)

En las variables cuantitativas se muestra media y entre paréntesis desviación estándar o mediana y entre paréntesis rangos intercuartiles según sea el caso. En las variables cualitativas se muestra frecuencia y entre paréntesis porcentaje.

Tabla 7. Presencia de SLT, SLT-I y SLT-c, y variables asociadas.

	Total (n=108)
SLT	33 (30.6%)
SLT-I	14 (13%)
Hiperkalemia	13 (12%)
Hiperfosfatemia	33 (30.6%)
Hiperuricemia	27 (25%)
Hipocalcemia	8 (7.4%)
SLT-c	19 (17.6%)
Lesión renal aguda	27 (25%)
TRR en inducción	2 (1.8%)
Crisis convulsiva	5 (4.6%)
Arritmia cardiaca	10 (9.3%)

Se muestra frecuencia y entre paréntesis porcentaje.

Tabla 8. Factores asociados con el desarrollo de SLT, análisis univariado

	SLT (n=33)	Sin SLT (n=75)	Total (n=108)	OR (IC)	p
<i>Características demográficas y comorbilidades</i>					
Género masculino	21/33 (63.6%)	35/75 (46.7%)	56/108 (51.9%)	2 (0.86-4.64)	0.104
Edad arriba de 40 años	15/33 (45.5%)	24/75 (32%)	39/108 (36.1%)	1.77 (0.76-4.1)	0.18
DM	8/33 (24.2%)	8/75 (10.7%)	16/108 (14.8%)	2.68 (0.9-7.91)	0.067
HAS	6/33 (18.2%)	7/75 (9.3%)	13/108 (12%)	2.15 (0.65-7.01)	0.193
Sobrepeso	10/33 (30.3%)	6/75 (8%)	16/108 (14.8%)	5 (1.63-15.27)	0.003
Obesidad	6/33 (18.2%)	7/75 (9.3%)	13/108 (12%)	2.15 (0.65-7.01)	0.193
<i>Características de la LLA, inmunofenotipo y alteraciones cromosómicas</i>					
LLA B	29/33 (87.9%)	73/75 (97.3%)	102/108 (94.4%)	0.19 (0.03-1.14)	0.048
LLA T	3/33 (9.1%)	2/75 (2.7%)	5/108 (4.6%)	3.65 (0.58-22.95)	0.143
Cromosoma Filadelfia	3/31 (9.7%)	11/73 (15.1%)	14/104 (13.5%)	0.6 (0.15-2.33)	0.461
Rearreglos MLL	1/31 (3.2%)	2/73 (2.7%)	3/104 (2.9%)	1.18 (0.1-13.55)	0.892
<i>Laboratorios al diagnóstico</i>					
Leucocitos arriba de 20 000 mil cels/mm <sup>3</sup>	22/33 (66.7%)	27/75 (36%)	49/108 (45.4%)	3.55 (1.49-8.43)	0.003
DHL 2 veces arriba del límite superior normal (arriba de 540 U/l)	22/30 (73.3%)	22/54 (40.7%)	44/84 (52.4%)	4 (1.51-10.59)	0.004
<i>Tratamiento</i>					
HyperCVAD	10/33 (30.3%)	37/75 (49.3%)	47/108 (43.5%)	0.44 (0.18-1.06)	0.066
Esquema	11/33 (33.3%)	19/75	30/108 (27.8%)	1.47	0.393

pediátrico		(25.3%)		(0.6-3.5)	
HOP	6/33 (18.2%)	18/75 (24%)	24/108 (22.2%)	0.7 (0.25-1.97)	0.503
Rituximab	7/33 (21.2%)	13/75 (17.3%)	20/108 (18.5%)	1.28 (0.46-3.58)	0.633

Se muestran frecuencias y entre paréntesis porcentajes en las columnas 2, 3 y 4. En la columna 5 se muestra razón de momios y entre paréntesis intervalos de confianza.

Tabla 9. Factores asociados con el desarrollo de SLT, análisis multivariado.

	SLT (n=33)	Sin SLT (n=75)	Total (n=108)	OR (IC)	p
Sobrepeso	10/33 (30.3%)	6/75 (8%)	16/108 (14.8%)	7.456 (1.76-31.5)	0.006
Leucocitos arriba de 20 000 mil cels/mm <sup>3</sup>	22/33 (66.7%)	27/75 (36%)	49/108 (45.4%)	3.035 (1.04-8.83)	0.042
DHL 2 veces arriba del límite superior normal (arriba de 540 U/l)	22/30 (73.3%)	22/54 (40.7%)	44/84 (52.4%)	3.062 (1.05-8.91)	0.04

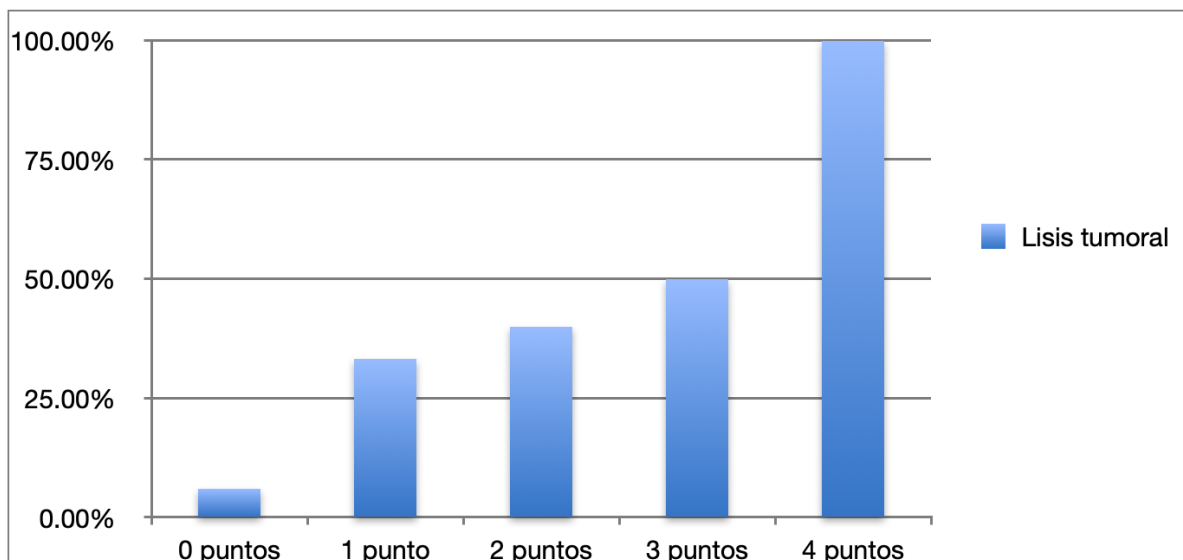
Se muestran frecuencias y entre paréntesis porcentajes en las columnas 2, 3 y 4. En la columna 5 se muestra razón de momios y entre paréntesis intervalos de confianza.

Figura 1. Tratamiento de LLA.



Esquema de tratamiento de primera línea para LLA. Se agregan inhibidores de tirosin cinasa en pacientes con cromosoma Filadelfia y rituximab en pacientes con CD20 positivo. La quimioterapia intratecal consiste en metotrexate con o sin citarabina e hidrocortisona. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas se considera después de la consolidación.

Figura 2. Puntaje para predecir el desarrollo de SLT.



Puntaje: Sobrepeso: 2 puntos, >20 000 leucocitos: 1 punto, DHL > 2xLSN: 1 punto.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global comparando los pacientes que desarrollaron SLT con los que no lo hicieron

