



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO
DEL SINDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

Protocolo de Investigación que para
Obtener el título de subespecialidad en
Hematología Pediátrica presenta la
Dra. Rosario Yanth Barra Urbays.



Tutor de tesis: Dra. Nancy Carolina Reyes Zepeda.

México D.F.

2013



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.

AGRADECIMIENTOS

MAMÁ:

A mi madre gracias por que, todo lo que soy, se lo debo a ella. Atribuyo todos mis éxitos en mi vida a la enseñanza moral, intelectual y física que recibí de ella. Por sembrar en mi el deseo de superarme día a día. Porque siempre fuiste mi ayuda, apoyo y fortaleza en cada momento de la vida.

FAMILIA:

Por ayudarme en todo momento, por saber entender que esta carrera es muy dedicada.

A MIS ADSCRITOS:

El Dr. José De Diego Flores Chapa, Dra. Luz Victoria Flores Villegas y Dra. Nancy Carolina Reyes Zepeda porque siempre me apoyaron y creyeron en mi para salir adelante, me ofrecieron sus conocimientos y dedicaron parte de su vida para que yo fuese subespecialista, gracias por sus consejos, paciencia, tolerancia y sobre todo por ser parte de mi vida.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DEL SINDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

Tesista:

Dra. Rosario Yanth Barra Urbays

Director de tesis:

Dra. Nancy Carolina Reyes Zepeda

Jefe de Servicio de Hematología Pediátrica

Dr. José De Diego Flores Chapa

Subdirección de Enseñanza e Investigación

Dra. Aura A Erazo Valle Solís

INDICE:

I.- PORTADA.....	1
II.- AGRADECIMIENTOS.....	2
III.- DATOS GENERALES.....	3
IV.- INDICE	4
V.- RESUMEN	5
VI.- MARCO TEORICO.....	6-16
VII.- JUSTIFICACION.....	17
VIII.- HIPOTESIS.....	18
IX.- OBJETIVOS.....	19
X.- MATERIAL Y METODO.....	20
XI.- RESULTADOS.....	21-24
XII.- DISCUSION.....	25-27
XIII.- CONCLUSION.....	28
XIV.-BIBLIOGRAFIAS.....	29-30

RESUMEN:

TITULO: FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DEL SINDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

INTRODUCCION: Descrito en el año 1929 por Bedrna y Polcák, es el cuadro clínico provocado por la liberación masiva y brusca de productos intracelulares (ácidos nucleicos, potasio y fosfatos) hacia la circulación sistémica, lo cual es consecuencia de la lisis o muerte de las células tumorales. En la práctica clínica, el SLT se presenta habitualmente como una consecuencia del tratamiento citorreductor (quimioterapia, radioterapia); sin embargo, es necesario puntualizar que dicho síndrome puede presentarse previo al inicio de la terapéutica.¹

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo asociados al síndrome de lisis tumoral de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda..

TIPO DE ESTUDIO: Transversal, Observacional, Descriptivo, Analítico y Retrolectivo

METODO: Se revisaron los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Se recolectaron las siguientes variables Edad, género, hepatomegalia, esplenomegalia, cuenta leucocitaria, niveles séricos de potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina. La información se virtio en la base Exell y se analizo con el programa estadístico SPSS 20.0 para Windows.

RESULTADOS: Revisamos 179 expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA de novo, de los cuales cumplieron con los criterios de selección del estudio 46 expedientes en el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2012.

Del sexo masculino 67% (n=31), con un rango de edad de 1 a 15 años, con una mediana 6 años (4-13). Con Leucemia Linfoblástica aguda de estirpe B 94% (n=43) y 3 pacientes con estirpe T (6%). La mayoría de los casos mostraron invasión a otros órganos predominando la hepatomegalia (59%) y esplenomegalia (50%). En las características del laboratorio la cuenta de Leucocitos en al diagnóstico mostro una mediana de 10 935 mm³, de DHL de 373U/L, de ácido úrico 4.1mg/dl, de fósforo 5.0 mg/dl, de calcio 9.1mg/dl y de creatinina 0.5 mg/dl.

12 pacientes (el 26%) desarrollaron lisis tumoral la mediana de edad de estos pacientes fue de 11 años y en el grupo sin lisis. Se realiza una comparación entre las características de los pacientes que desarrollaron y no el síndrome de lisis tumoral, se observan una tendencia en cuanto a la edad, los pacientes con SLT son de mayor edad, la cuenta leucocitaria al diagnostico, siendo mayor en los pacientes con SLT, y la creatinina, pacientes con SLT tienen incremento en los niveles séricos de creatinina. La estirpe también mostro diferencias, ya que todos los pacientes con estirpe T desarrollaron la complicación, La hepatomegalia y la esplenomegalia no mostraron diferencias lo mismo el nivel de DHL. En el análisis bivariado mostró una asociación con el riesgo de desarrollar SLT con la edad mayor a 10 años, la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia y la cuenta leucocitaria mayor de 1000. Todos los pacientes presentaron hiperfosfatemia, 66% hipercalemia, 41% hipocalcemia y 83% hiperuricemia.

MARCO TEÓRICO:

Síndrome de lisis tumoral: (SLT)

Descrito en el año 1929 por Bedrna y Polcák, es el cuadro clínico provocado por la liberación masiva y brusca de productos intracelulares (ácidos nucleicos, potasio y fosfatos) hacia la circulación sistémica, lo cual es consecuencia de la lisis o muerte de las células tumorales. En la práctica clínica, el SLT se presenta habitualmente como una consecuencia del tratamiento citorreductor (quimioterapia, radioterapia); sin embargo, es necesario puntualizar que dicho síndrome puede presentarse previo al inicio de la terapéutica. ¹

Es un conjunto de anormalidades metabólicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercaliemia e hipocalcemia) con riesgo potencial de fallo renal y muerte. ²

El síndrome de lisis tumoral es un conjunto de complicaciones metabólicas asociado frecuentemente a neoplasias malignas que tienen una fracción de crecimiento alta y por consiguiente una gran susceptibilidad a los medicamentos citotóxicos. Estas características son compartidas por las leucemias agudas linfoblásticas de células T o B con o sin hiperleucocitosis y por el linfoma de Burkitt o linfoma linfoblástico. ¹²⁻¹³

INCIDENCIA:

La incidencia reportada varía ampliamente (SLT 0.42% - 42%) dependiendo del tipo de neoplasia, de la quimioterapia empleada y de la implementación o no de una adecuada estrategia de prevención ²

El análisis de 1.791 niños con linfoma no Hodgkin (estados III-IV) y leucemia linfocítica aguda de células B incluidos en los protocolos LNH-BFM 90 y 95 mostró que sólo 78 niños (4.4%) desarrollaron el síndrome. ⁸

Annemans en su publicación de una serie de casos, que tenía como uno de sus objetivos principales la determinación de la incidencia del síndrome de lisis tumoral, reportan la frecuencia de hiperuricemia en 18.9% y de síndrome de lisis tumoral en 5.3% en 322 niños tratados con protocolos BFM en cuatro países de Europa. ⁹

FISIOPATOGENIA:

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación potencialmente letal provocada por la liberación masiva de ácidos nucleicos, potasio y fosfato hacia la circulación sistémica. Este cuadro es el resultado de la lisis celular de neoplasias, con frecuencia hematológicas, las cuales se caracterizan por una rápida capacidad de proliferación y alta sensibilidad a fármacos. ³

HIPERURICEMIA:

La hiperuricemia causada por la rápida destrucción de los blastos, sobrepasa la capacidad excretora del riñón, conduciendo a la acumulación de ácido úrico que en pH ácido precipita en los túbulos renales. ¹⁴⁻¹⁵

Es la alteración más frecuente del SLT la cual se desarrolla entre las 48 a 72 hrs de iniciado el tratamiento. Las células tumorales portan una gran carga de productos de ácidos nucleicos, debido a su alto recambio y actividad celular. El exceso de ácido úrico deriva de la degradación metabólica de las purinas intracelulares liberadas por fragmentación de los ácidos nucleicos de las células tumorales. La principal fuente de excreción es la secreción renal del ácido úrico. Cuando la capacidad excretora del túbulo renal es superada acontece la hiperuricemia. El ácido úrico es soluble en pH fisiológico; sin embargo en el ambiente ácido de los túbulos colectores del riñón es posible que cristalice y ello produzca la falla renal por nefropatía obstructiva. ¹⁴⁻¹⁵

La liberación por citólisis del contenido nuclear de la célula lleva al incremento de la producción de ácido úrico, el cual, en pH fisiológico, existe en su forma soluble como urato monosódico, que es quince veces más soluble que el ácido úrico ¹⁴⁻¹⁵

El urato es filtrado casi completamente por la membrana glomerular y reabsorbido en un 95%-99% en el segmento inicial del tubo proximal; más adelante, en el segmento distal del túbulo contorneado, se produce un proceso de secreción tubular de ácido úrico que constituye la principal fuente de excreción del mismo.¹⁴⁻¹⁵

Cuando, por efecto de la lisis de las células tumorales, se produce un aumento de la carga filtrada de ácido úrico y ésta supera la capacidad excretoria de los túbulos renales, se presenta una elevación de los niveles plasmáticos (hiperuricemia), lo cual incrementa el riesgo de precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos distales y colectores.¹⁴⁻¹⁵

Las razones que favorecen la cristalización del ácido úrico en la luz del sistema tubular distal son: la concentración del líquido intraluminal, el pH ácido del líquido tubular distal, la disminución del flujo tubular y la hemoconcentración de los vasos medulares.¹⁴⁻¹⁵

FALLA RENAL:

Esta precipitación de cristales de ácido úrico provoca insuficiencia renal por uropatía obstructiva, lo que agrava aún más la lisis tumoral. El exceso de ácido úrico deriva de la degradación metabólica de las purinas intracelulares liberadas por la fragmentación de los ácidos nucleicos de las células tumorales. Como el principal sitio de eliminación del ácido úrico es el riñón, cuando se supera la capacidad excretora del túbulo renal. A pH fisiológico, el ácido úrico es soluble, pero es posible que en el ambiente ácido de los túbulos colectores del riñón se cristalice y lleve entonces a fallo renal por nefropatía obstructiva. ¹⁴⁻¹⁵

La insuficiencia renal aguda en niños con síndrome de lisis tumoral generalmente se atribuye a la obstrucción intraluminal de los túbulos renales por la precipitación de ácido úrico y a la disminución de la filtración glomerular por constricción y obstrucción vascular. La liberación masiva de metabolitos de las purinas, los fosfatos y otros elementos intracelulares no solamente anuncia el inicio de la lisis tumoral sino que es la causa primaria de la nefropatía urémica, la hiperfosfatemia, la hiperkalemia y la hipocalcemia. ¹⁴⁻¹⁵

HIPERFOSFATEMIA:

La hiperfosfatemia se desarrolla dentro de las primeras 24 a 48 hrs después de iniciada la quimioterapia. Los linfoblastos son especialmente más ricos en fósforo con un contenido de 4 veces mayor que el de los linfocitos normales. Por lo tanto la hiperfosfatemia, en el SLT se debe a una rápida liberación sin una reutilización del fosforo, así como también por disminución de la eliminación renal. ¹⁶

La hiperfosfatemia, definida como una concentración sérica de fósforo mayor de 6,5 mg en niños menores de cinco años o 4,5 mg para los mayores, que resulta de la liberación rápida de fósforo a partir de las proteínas nucleares desde las células neoplásicas, en donde su concentración es hasta cuatro veces mayor que la de las células normales, puede ser un factor que contribuye a la etiología de la insuficiencia renal aguda mediante la precipitación de fosfato de calcio (cuando el producto calcio sérico por fósforo excede 60 mg), con formación de calcificación intrarrenal, nefrolitiasis y uropatía obstructiva, como lo informó la experiencia del St. Jude Children's Research Hospital, donde la hiperfosfatemia ha remplazado a la hiperuricemia como la anomalía más comúnmente asociada a insuficiencia renal aguda en niños con leucemia linfocítica aguda durante la fase de inducción. ¹⁶

Frecuentemente se presenta entre 12 y 24 horas de iniciado el tratamiento citotóxico. Clínicamente se asocia a náuseas,

vómitos, diarrea, letargia, convulsiones, prurito y cambios necróticos en la piel, secundarios a precipitación de cristales de fosfato de calcio en la microvasculatura. ¹⁶

HIPERPOTASEMIA:

La hiperpotasemia debida a la liberación de potasio intracelular y a la falta de depuración por insuficiencia renal, puede llevar a la producción de arritmias cardiacas y muerte.

10-11

La traslocación de potasio hacia el compartimento extracelular genera hiperpotasemia, la cual puede constituir una complicación grave y potencialmente letal. Existen ciertos factores favorecedores de la toxicidad cardiovascular de la hiperpotasemia. ¹⁰⁻¹¹

La hiperkalemia, concentración sérica de potasio > 6.0 mmol/L, es una urgencia que amenaza de forma inmediata la vida de los pacientes, debido a que las alteraciones de la función cardiaca (taquicardia supraventricular, arritmias ventriculares, bloqueo del nódulo auriculoventricular y paro en diástole) son la principal causa de muerte súbita de los pacientes con síndrome de lisis tumoral. ¹⁰⁻¹¹

Se puede presentar por tres mecanismos diferentes, todos activados en los pacientes con este síndrome: liberación masiva del potasio intracelular por lisis de las células tumorales, acidosis metabólica que produce la salida del potasio desde las células al intercambiarse con iones hidrógeno para equilibrar el gradiente eléctrico generado por la entrada del hidrógeno a las células e incapacidad de excretar el potasio de los niños que cursan con insuficiencia renal aguda oligúrica. ¹⁰⁻¹¹

Las elevaciones leves de los niveles séricos del potasio pueden manifestarse a través de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos o diarrea. Las manifestaciones del sistema neuromuscular periférico consisten en parestesias, debilidad muscular, hiporreflexia osteotendinosa y parálisis flácida ascendente y simétrica que puede llegar a comprometer los músculos de la respiración. Las alteraciones electrocardiográficas guardan relación con los niveles séricos de potasio. ¹⁰⁻¹¹

HIPOCALCEMIA:

Con pocas excepciones, la hiperfosfatemia se presenta asociada a hipocalcemia (como resultado de la formación de fosfato de calcio en los tejidos y de niveles bajos de 1,25-dihidrocolecalfiferol [vitamina D3] y de la hormona paratiroidea, la cual se encuentra inhibida por las concentraciones altas de fósforo). En su inicio, la hipocalcemia puede manifestarse como temblor fino de los dedos, fibrilaciones musculares e hiperexcitabilidad, con repuestas exageradas a estímulos leves, espasmo carpopedal y alteraciones del estado de conciencia. La hipocalcemia grave conduce a un estado de tetania, convulsiones y arritmias cardiacas ¹⁷

El síndrome de lisis tumoral se asocia con disminución de la reabsorción proximal de fosfatos debido al aumento de la hormona paratiroidea inducido por la hipocalcemia. Por lo tanto, en estos pacientes se incrementa la excreción urinaria de fosfatos, lo cual aumenta el riesgo de nefrocalcinosis u obstrucción tubular a partir de la precipitación de fosfato de calcio. ¹⁷

FACTORES DE RIESGO: CAIRO M. CONSENSO DE ESPERTOS

TIPO DE TUMOR	RIESGO ALTO	RIESGO MODERADO	RIESGO BAJO
LINFOMA	Burkitt Linfoblástico Estadio avanzado LDH mayor 1500mg/dl	Burkitt Linfoblástico Estadio temprano LDH menor 1500mg/dl	Hodgkin Folicular malt
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	Leucocitos $\geq 100 \times 10^9/L$ LDH $> 2 \times$ ULN	Leucocitos $< 100 \times 10^9/L$	
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	Leucocitos $\geq 100 \times 10^9/L$	Leucocitos 25 - $100 \times 10^9/L$ LDH $> 2 \times$ ULN	Leucocitos $< 25 \times 10^9/L$ LDH $< 2 \times$ ULN
OTRAS NEOPLASICAS HEMATOLÓGICAS		Rápida proliferación celular Buena respuesta a la quimioterapia	Leucemia mieloide crónica Leucemia linfática crónica
TUMORES SOLIDOS		Tumores sólidos Neuroblastoma	Otros.

ULN: VALOR NORMAL DE DHL SEGÚN EL LABORTORIO

MANIFESTACIONES CLINICAS:

La sintomatología está determinada por las alteraciones metabólicas existentes y sus consecuencias, así como por los síntomas de la enfermedad oncológica de base: ¹⁹

- Náuseas, vómitos, diarrea.
- Anorexia.
- Letargo.
- Hematuria, fallo renal.

- Retención hídrica, hipervolemia.
- Convulsiones.
- Fallo cardíaco, arritmias, hipotensión arterial.
- Tetania, calambres.
- Muerte súbita.⁶

DIAGNÓSTICO:

Criterios de Laboratorio:

El SLTA se define por la presencia de 2 o más de los siguientes criterios de laboratorio entre los 3 y los 7 días de iniciado el tratamiento: ¹⁸

- Uricemia >8 mg/ml o aumento superior a 25% del basal.
- Potasemia >6 mEq/L o aumento superior a 25% del basal.
- Fosfatemia >5 mg/dl o aumento superior a 25% del basal.

En las recomendaciones del año 2010 ya no se utiliza como criterio diagnóstico la hipocalcemia $\leq 1,75$ mmol/L o disminución del 25% del basal.

Criterios clínicos:

El daño tisular se define por la presencia de alguno de los siguientes criterios: ¹⁸

- Creatinina >1,5 veces el valor normal superior para la edad.
- Arritmia y muerte súbita.
- Convulsiones focales o generalizada

JUSTIFICACION:

El síndrome de lisis tumoral es una urgencia oncológica, la cual debemos de identificar a tiempo ya que conlleva a complicaciones severas que pueden incrementar la morbimortalidad de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Por lo anterior es muy importante identificar de forma oportuna a los pacientes en riesgo de desarrollar SLT y estratificarlos al inicio de la enfermedad utilizando las escalas actuales y determinar cuales reúnen los criterios de SLT definidas en el conceso del 2008 por Cairo-Bishop con lo que podremos realizar una intervención preventiva o brindar un tratamiento efectivo y seguimiento adecuado evitando así complicaciones graves o fatales.

De igual forma el identificarlo a tiempo repercutirá en los días de estancia hospitalaria, costos de la atención médica y en la administración oportuna y adecuada de la quimioterapia.

HIPOTESIS:

La leucocitosis mayor de 100,000/ μ , edad mayor de 10 años, falla renal al diagnóstico, género masculino, DHL mayor del valor normal según el laboratorio y la presencia de hepatoesplenomegalia o masa mediastinal, incrementarán el riesgo de desarrollar el síndrome de lisis tumoral.

OBJETIVOS:

GENERAL:

Determinar los factores de riesgo asociados al síndrome de lisis tumoral de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda..

ESPECIFICOS:

- Conocer la prevalencia del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Servicio de Hematología Pediátrica
- Conocer de acuerdo a la estratificación de riesgo de desarrollo de SLT el promedio de pacientes que se presenta en cada grupo
- Conocer cual de las siguientes alteraciones (la leucocitosis mayor de $25\ 000/\mu$, la elevación de la DHL , la edad y la infiltración hepática, esplénica y mediastinal) es de peor pronóstico para el desarrollo de SLT
- Conocer las alteraciones metabólicas más frecuentes en el síndrome de lisis tumoral.
- Conocer si el paciente de riesgo alto o muy alto de recaída al diagnóstico tiene mayor probabilidad de desarrollar el síndrome de lisis tumoral.

MATERIAL Y MÉTODO

TIPO DE ESTUDIO: Transversal, Observacional, Descriptivo, Analítico y Retrolectivo

LÍMITE DE ESPACIO: Archivo clínico del Centro Medico Nacional 20 de Noviembre.

UNIVERSO DE TRABAJO: Todos los expedientes del archivo clínico seleccionados con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda

LÍMITE DE TIEMPO: Se revisarán los expedientes de los pacientes diagnosticados con LLA de novo, se revisarán expedientes de los últimos cinco años (2009-2012).

MÉTODO: Se revisaron los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Se recolectaron las siguientes variables Edad, género, hepatomegalia, esplenomegalia, cuenta leucocitaria, niveles séricos de potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina. La información se virtio en la base Exell y se analizo con el programa estadístico SPSS 20.0 para Windows.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo*.
- Edad de 0 a 15 años.
- Que cuenten con expedientes completos

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes que no tengan registro de laboratorios completos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- No hay.

RESULTADOS:

Revisamos 179 expedientes de pacientes con diagnóstico de LLA de novo, de los cuales cumplieron con los criterios de selección del estudio 46 expedientes en el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2012.

Del sexo masculino 67% (n=31), con un rango de edad de 1 a 15 años, con una mediana 6 años (4-13). Con LLA de estirpe B 94% (n=43) y 3 pacientes con estirpe T (6%). La mayoría de los casos mostraron invasión a otros órganos predominando la hepatomegalia (59%) y esplenomegalia (50%). El resto de las características se muestran en la tabla 1

TABLA 1. Características demográficas de la población

VARIABLE	%
Sexo	
Masculino	67
Femenino	33
Edad (mediana RIC)	6 (4-13)
Riesgo	
Bajo	17
Alto	76
Muy alto	6
Estirpe	
Estirpe B	94
Estirpe T	6
Esplenomegalia presente	50
Hepatomegalia presente	59

En las características del laboratorio la cuenta de Leucocitos en el diagnóstico mostro una mediana de 10 935μ' de DHL de 373U/L, de ácido úrico 4.1mg/dl, de fósforo 5.0 mg/dl, de calcio 9.1mg/dl y de creatinina 0.5 mg/dl. (Tabla 2)

12 pacientes (el 26%) desarrollaron lisis tumoral la mediana de edad de estos pacientes fue de 11 años y en el grupo sin lisis.

TABLA No. 2 Variables bioquímicas de los pacientes con LLA

VARIABLE	MEDIANA	RANGOS
Leucocitos	10935μ	(1120-426500)
Potasio	4.0 mEq/L	(1.7-6.6)
Ácido úrico	4.1 mg/dl	(2-8.6)
DHL	373 U/L	(171-6967)
Fósforo	5.0 mg/dl	(3-8.2)
Calcio	9.1 mg/dl	(7.5-13.5)
Creatinina	0.5 mg/dl	(0.17-1.57)

Se realiza una comparación entre las características de los pacientes que desarrollaron y no el síndrome de lisis tumoral, se observan una tendencia en cuanto a la edad, los pacientes con SLT son de mayor edad, la cuenta leucocitaria al diagnóstico, siendo mayor en los pacientes con SLT, y la creatinina, pacientes con SLT tienen incremento en los niveles séricos de creatinina. La estirpe también mostro diferencias, ya que los pacientes con estirpe T desarrollaron la complicación, La hepatomegalia y la esplenomegalia no mostraron diferencias lo mismo el nivel de DHL. (Tabla 3)

TABLA 3

VARIABLE	Con SLT (n=12)	Sin SLT (n=34)	p
Edad (mediana)	11 años	5 años	0.06*
Género masculino (%)	66	67	0.95**
Estirpe T (%)	100	0	0.01**
Esplenomegalia (%)	66	44	0.59**
Hepatomegalia (%)	75	53	0.18**
Leucocitos (mediana μ L)	28550	9490	0.027*
DHL (mediana U/L rango)	472	343	0.38*
Creatinina (mediana mg/dl)	0.73	0.49	0.02*

*Suma de Rangos de Wilcoxon **Chi cuadrada

En el análisis bivariado mostró una asociación con el riesgo de desarrollar SLT con la edad mayor a 10 años, la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia y la cuenta leucocitaria mayor de 10,000 μ . Tabla 4

TABLA 4. Riesgo de desarrollo de lisis tumoral

VARIABLE	OR	IC ⁹⁵
>10 años	4.5	0.9-23.17
Género masculino	0.95	0.19-5.3
Esplenomegalia	1.42	0.3-6.5
Hepatomegalia	2.6	0.52-17.6
Leucocitos > 10,000	3.3	0.6-22

Todos los pacientes presentaron hiperfosfatemia, 66% hipercalemia, 41% hipocalcemia y 83% hiperuricemia.

La estratificación de riesgo de acuerdo a la clasificación basada en los hallazgos clínicos mostró que la mayoría de los casos que se encontraron en alto riesgo desarrollaron lisis tumoral. Tabla 5

Tabla 5 Estratificación de riesgo en base a clasificación de recaída de enfermedad

Riesgo de recaída LLA	(total de pacientes n=46)		Desarrollo SLT	
	%	(n)	%	(n)
Riesgo Muy Alto de Recaída	7	3	66	(2)
Riesgo Alto de Recaída	76	35	28	(10)
Riesgo Bajo de Recaída	17	8	0	()

DISCUSION

La lisis tumoral es una complicación grave en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo, la cual se informa en la literatura medica alrededor del 20%. En este estudio observamos una prevalencia de 26%, acorde a la literatura.

En la literatura se reporta que el sexo masculino es un factor de riesgo, para el síndrome de lisis tumoral y nuestros hallazgos confirman este hecho, ya que una mayor proporción de pacientes con SLT eran hombres. Otros factores reportados son edad mayor de 10 años, la leucocitosis mayor de 10000 mm³, invasión a otros órganos blanco presencia de masa mediastinal, estirpe T, en nuestro estudio encontramos de igual forma que la alta carga tumoral por la cuenta leucocitaria arriba de 100,000, la edad, y la estirpe T se asociaron con un mayor riesgo del desarrollo del SLT, cabe aclarar que solo tres pacientes fueron de estirpe T, por lo que serán necesarios mas estudios para determinar los factores en este grupo particular de pacientes. En nuestro estudio no incluimos la masa mediastinal debido a que ningún paciente la presentó, lo mismo la infiltración al SNC tampoco se presento en ningún de nuestros pacientes.

También se observo que la creatinina se encontró elevada en el grupo de pacientes que desarrollo el SLT, aunque esta no es parte del mismo parece ser predisponente del desarrollo de este.

La estratificación de riesgo de recaída basado en características clínicas y de laboratorio y de citogenética al momento del diagnóstico mostró una mayor cantidad de pacientes catalogados como de alto riesgo, en la literatura se reporta lo contrario, lo que explica que nuestros pacientes se presentan a mayor edad y con cargas tumorales mayores. Lo que también puede implicar un mayor desarrollo de lisis tumoral, por lo que consideramos que los pacientes que se estratifican en riesgo alto o muy alto de recaída se les debe realizar un seguimiento estrecho de su evolución para iniciar medidas terapéuticas apropiadas en el momento en que se presente esta complicación.

Es difícil evitar el desarrollo de lisis tumoral, pues este es una consecuencia del tratamiento para la enfermedad de base, pero es evidente que a mayor alteración en la celularidad la probabilidad de lisis de leucocitos y células involucradas en la enfermedad de base al ser dañadas o destruidas vertirán sus componentes tóxicos a la circulación sistémica, los cuales afectarán irremediablemente a la función apropiada de otros órganos y sistemas, condicionando trastornos funcionales sistémicos que ponen en riesgo la misma vida del paciente.

Por lo tanto es necesario el desarrollo de una escala pronóstica para poder predecir cuáles pacientes se

encuentran en riesgo del desarrollo del SLT para poder implementar mayores medidas preventivas.

En suma, consideramos que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo que presentan leucocitosis, edad mayor a 10 años e incremento de la creatinina así como infiltración a órganos blanco, tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome de lisis tumoral y en consecuencia deben ser atendidos con vigilancia estrecha para poder iniciar medidas terapéuticas oportuna y en consecuencia obtener un mejor resultado del tratamiento de la enfermedad de base.

CONCLUSIONES:

1. La frecuencia en nuestro servicio de SLT durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2012 fue de 26% en los pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica de novo en el Servicio de Hematología pediátrica del CMN "20 de Noviembre" del ISSSTE.
2. Se observó que en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo los factores de riesgo que se asociaron para el desarrollo del SLT fueron la edad mayor de 10 años, la cuenta leucocitaria $>10\,000/\text{mm}^3$ y la elevación de creatinina.
3. Las alteraciones metabólicas que se presentaron con mayor frecuencia fueron la hiperfosfatemia, la hipercalemia y la hiperuricemia.
4. El 26% de los pacientes con riesgo alto y muy alto de recaída al diagnóstico de LLA desarrollaron SLT y el presentarse con riesgo bajo de recaída es un factor protector.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Howard SC. Tumor Lysis syndrome: Grading and pathophysiology. St. Jude Childrens Research Hospital. Seminar July 21; 2010..
2. Howard SC. Tumor Lysis syndrome: recent advances. St. Jude Childrens. Research Hospital. Seminar July 21; 2010. [Acceso:1 Dic 2010]. Disponible en: www.cure4kids.org/private/Lectures/ppt2162/c4k/-2140-OMC-TLS_recent_adv.pdf
3. Taccone SF, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcome of cancer patients in Europeans ICUs. *Crit Care*. 2009;13:R15.
4. Rheingold S, Lange B. Oncologic emergencies. En: Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; Págs. 84-91.
5. Hochberg J, Cairo M. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* 2008;93(1):9-13.
- 6.- Coiffier B, Ahman A, Pui C, Younes A, Cairo M. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*2008;26(16):2767-2778.
- 7.- Pinkerton R., Plowman P., Pieters R. *Paediatric Oncology* 3rd edition, London, Arnold, 2004; 623- 649. ISBN 0-340-80775-X.
- 8.- Wossmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmerman M Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/ leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol* 2003; 82: 160-5.
- 9.- Baldree LA, Stapleton BF. Metabolismo del ácido úrico en niños. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 1990; 2: 409-39
- 10.- Velásquez-Jones L. Hiperkalemia. En: *Alteraciones hidroelectrolíticas en pediatría*. México: Ediciones Medicas del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"; 1991.p.93-100.
11. Brem AS. Trastornos de la homeostasis del potasio. *Clín Pediatr North Am* 1990; 37: 419-27.
- 12.- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, García Conde J, Van den Berg H, Myint H et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 77-83.
- 13.- Barton JC. Tumor lysis syndrome in nonhematopoietic neoplasms. *Cancer* 1989; 64: 738-40.

- 14- Baldree LA, Stapleton BF. Metabolismo del ácido úrico en niños. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 1990; 2: 409-39.
15. Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: Pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 206-12.
- 16.- Riveiro RC, Pui C-H. Acute complications. In: *Childhood Leukemias*. Cambridge University Press; 1999.p.443-62.
- 17.- Dorantes L. Hipocalcemia e hipercalcemia. En: *Alteraciones hidroelectrolíticas en pediatría*. México: Ediciones Medicas del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"; 1991.p.101-8.
18. Cairo M, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149(4):578-586.
19. Coiffier B, Ahman A, Pui C, Younes A, Cairo M. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008;26(16):2767-2778.
- 20.- Bessmertny O, Robitaille L, Cairo M. Rasburicase: a new approach for preventing and for treating tumor lysis syndrome. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4177-4185.
- 21.- Valles P. Alteraciones del metabolismo del potasio. En: *Comite de Nefrología*, eds: *Nefrología Pediátrica*. Buenos Aires: Fundasap; 2003. Pags. 253-279.
- 22.- Vazquez L, Gay D. Alteraciones del metabolismo del calcio, fosforo y magnesio. En: *Comite de Nefrología*, eds: *Nefrología Pediátrica*. Buenos Aires: Fundasap; 2003. Pags. 280-309.
23. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004; 116: 546-54.
- 24.Yarpuzlu AA. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta* 2003; 333: 13-8.
- 25.- Vazquez G, Ventura ME, Elias Costa C, Rivas F, et al. Síndrome de lisis tumoral agudo. *Revista Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez* 2006;48(216):39-46.

