



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS,
TRATAMIENTO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE EN LOS
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE LISIS TUMORAL”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

**ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO PEDIATRICO EN
ESTADO CRÍTICO**

PRESENTA:

DRA. SHEILA YADIRA GOMEZ MURILLO

TUTOR:

DR. ALFREDO GUTIERREZ HERNANDEZ



MÉXICO, D.F. 2015



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.

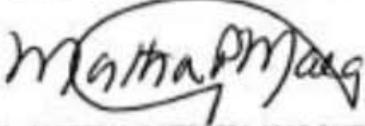
**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS,
TRATAMIENTO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE EN LOS
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE LISIS TUMORAL**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDEROS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



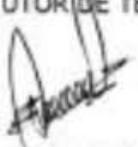
DRA. MARTHA PATRICIA MARQUEZ AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DEL ENFERMO PEDIATRICO EN
ESTADO CRITICO



DR. ALFREDO GUTIERREZ HERNANDEZ
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA ZARATE CASTAÑON
CO-TUTOR DE TESIS



DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
CO - TUTOR DE TESIS



DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZALEZ GARAY
ASESOR METODOLOGICO

INDICE

	Pag.
ANTECEDENTES.	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	13
JUSTIFICACION.	14
PREGUNTAS DE INVESTIGACION.	14
HIPOTESIS.	15
OBJETIVO GENERAL.	15
OBJETIVOS ESPECIFICOS.	16
CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.	16
MATERIAL Y METODOS.	16
POBLACION OBJETIVO.	16
POBLACION ELEGIBLE.	17
CRITERIOS DE INCLUSION.	17
CRITERIOS DE EXCLUSION.	17
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.	18
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.	23
RECURSOS.	23

FINANCIAMIENTO.....	24
CONFLICTO DE INTERESES.....	24
CALCULO DE LA MUESTRA.....	24
ANALISIS ESTADISTICO.....	24
ASPECTOS ETICOS.....	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	32
ANEXOS.....	36
1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	37
2. PROTOCOLO NACIONAL PARA LAL DE BAJO RIESGO.....	40
3. PROTOCOLO NACIONAL PARA LAL DE ALTO RIESGO.....	41
4. PROTOCOLO NACIONAL PARA PACIENTES CON LAL DE MUY ALTO RIESGO (INTERFAN 99).....	42
5. PROTOCOLO PARA PACIENES CON LAL CON RECAIDA AISLADA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (POG 96).....	43
6. PROTOCOLO PARA PACIENTES CON LAL CON RECAIDA A MEDULA OSEA (BFM 90).....	44
7. PROTOCOLO PARA PACIENTES CON LAL CON RECAIDA COMBINADA (CLORFARABINA).....	45
BIBLIOGRAFIA	41

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS, TRATAMIENTO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE LISIS TUMORAL

ANTECEDENTES

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación grave de las enfermedades hemato-oncológicas de proliferación acelerada secundaria a la destrucción de las células cancerosas, que puede presentarse en leucemias, linfomas, neuroblastomas y algunos tumores germinales.

Debido a los factores asociados se ha reportado una incidencia entre el 2.6 y 42%, lo cual se asocia a los siguientes factores de riesgo para su presentación: alto índice de proliferación celular, carga tumoral elevada, tumores quimiosensibles e incremento de los niveles de DHL. ⁽¹⁾

La media de presentación de los síntomas y signos es de 12 a 72 ⁽²⁾ horas posteriores al inicio de la quimioterapia, se caracteriza por alteraciones metabólicas como son: hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia ^(3,4), las manifestaciones clínicas serán asociadas a estas alteraciones metabólicas.

- a) La hiperuricemia tiene origen en la rápida liberación de los ácidos nucleicos fragmentados. Las bases púricas son transformadas en hipoxantina, xantina y finalmente en ácido úrico (AU) mediante la xantina oxidasa, este último también puede transformarse en alantoína mediante la enzima urato oxidasa (enzima que no se encuentra en el humano); en condiciones normales 500 mg diarios de AU se eliminan por vía renal, pero cuando se sobrepasa la capacidad de eliminación se produce la hiperuricemia ⁽⁵⁾.

El AU es un ácido orgánico débil; poco soluble en los líquidos orgánicos, debe ser excretado continuamente para evitar niveles tóxicos en plasma. Aproximadamente 3 cuartas partes del urato es eliminado por el riñón y por intestino, las bacterias colónicas pueden formar alantoína.

La excreción renal de AU se realiza en 4 pasos: 1) filtración glomerular, 2) reabsorción presecretora, 3) Fase de secreción, 4) reabsorción secretora. Diversos factores influyen sobre el metabolismo del urato, la expansión o contracción del líquido extracelular aumenta o disminuye la excreción de AU respectivamente, la acidosis láctica puede disminuir la excreción de AU ^(6,7).

- b) La hiperkalemia es otra condición que puede amenazar la vida del paciente, es ocasionada por las grandes cantidades de K⁺ que se liberan por la

destrucción de las células cancerosas y que no se pueden eliminar al mismo ritmo que al que se liberan; esta alteración puede agravarse al instaurarse la lesión renal, dando como resultado arritmias graves ⁽⁸⁾.

- c) La hiperfosfatemia es secundaria a la liberación de fósforo, que ocasiona un incremento sérico de fosfato que puede compensarse inicialmente aumentando la excreción y disminuyendo su reabsorción en el riñón, sin embargo este mecanismo puede verse afectado por insuficiencia renal preexistente, nefropatía por depósito de cristales de AU y nefropatía por depósito de fosfato de calcio en los túbulos renales ⁽⁹⁾. Se ha estimado que existe mayor riesgo de precipitación de los cristales de fosfato de calcio cuando al multiplicar ambos electrolitos su valor es > 70 . ($P \times Ca = >70$) ⁽¹⁾.
- d) La hipocalcemia es ocasionada por la formación de cristales de fosfato de calcio que se deposita en los túbulos renales, esta alteración puede ser sintomática o asintomática y en los casos severos puede ocasionar espasmos, tetania, crisis convulsivas y arritmias ⁽¹⁰⁾.

Los factores establecidos para el desarrollo del SLT son: la enfermedad subyacente que produce el síndrome, se presenta con mayor frecuencia en el linfoma de Burkitt, y leucemia linfóide aguda (LLA), mientras que en otro tipo de leucemias la incidencia es muy baja, la respuesta a quimioterapia, grandes cargas tumorales, comorbilidades preexistentes: uremia, hiperuricemia, deshidratación, oliguria, anuria o insuficiencia renal, también predisponen a los pacientes a cursar con el síndrome.^(1, 11, 12,13)

El diagnóstico de SLT se puede hacer por laboratorio, se requieren más 2 de las siguientes alteraciones metabólicas: hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia en el periodo 3 días antes y hasta 7 días después del inicio del tratamiento con quimioterapia. Para hacer el diagnóstico clínico (SLTC) el paciente debe cursar con alteraciones de laboratorio y al menos una de las siguientes alteraciones: Insuficiencia renal, crisis convulsivas o alteraciones del ritmo cardiaco.

(14, 15) **Cuadro 1**

Cuadro 1. Definiciones Síndrome de Síndrome de Lisis Tumoral		
Alteraciones Metabólicas	Laboratorio (≥ 2 alteraciones metabólicas)	Manifestaciones Clínicas (Cursar con SLTL + al menos 1 de los siguientes)
Hiperuricemia	<p>Ácido úrico > 8 mg/dl (476 μmol/L)</p> <p>o</p> <p>Incremento 25% del basal.</p>	<p>Insuficiencia Renal:</p> <p>tasa de filtración glomerular < 60 ml/min/m²</p> <p>o</p> <p>creatinina > 1.5 veces limite normal superior</p> <p>o</p> <p>1-12 años 61.6 μmol/L</p> <p>13-16 años 88 μmol/L</p> <p>> 16 años</p> <p>hombres 114.4 μmol/L</p> <p>mujeres 105.6 μmol/L</p>
Hiperfosfatemia	<p>Fósforo > 6.5 mg/dl (2.1 mmol/L)</p> <p>o</p> <p>incremento 25% del basal</p>	
Hiperkalemia	<p>Potasio > 6 mmol/L</p> <p>o</p> <p>incremento 25% del basal</p>	Alteraciones del ritmo cardiaco
Hipocalcemia	<p>Calcio < 7 mg/dl</p> <p>o</p> <p>Calcio ionizado < 0.3 mmol/L</p> <p>o</p> <p>Disminución 25% del basal</p>	Crisis Convulsivas

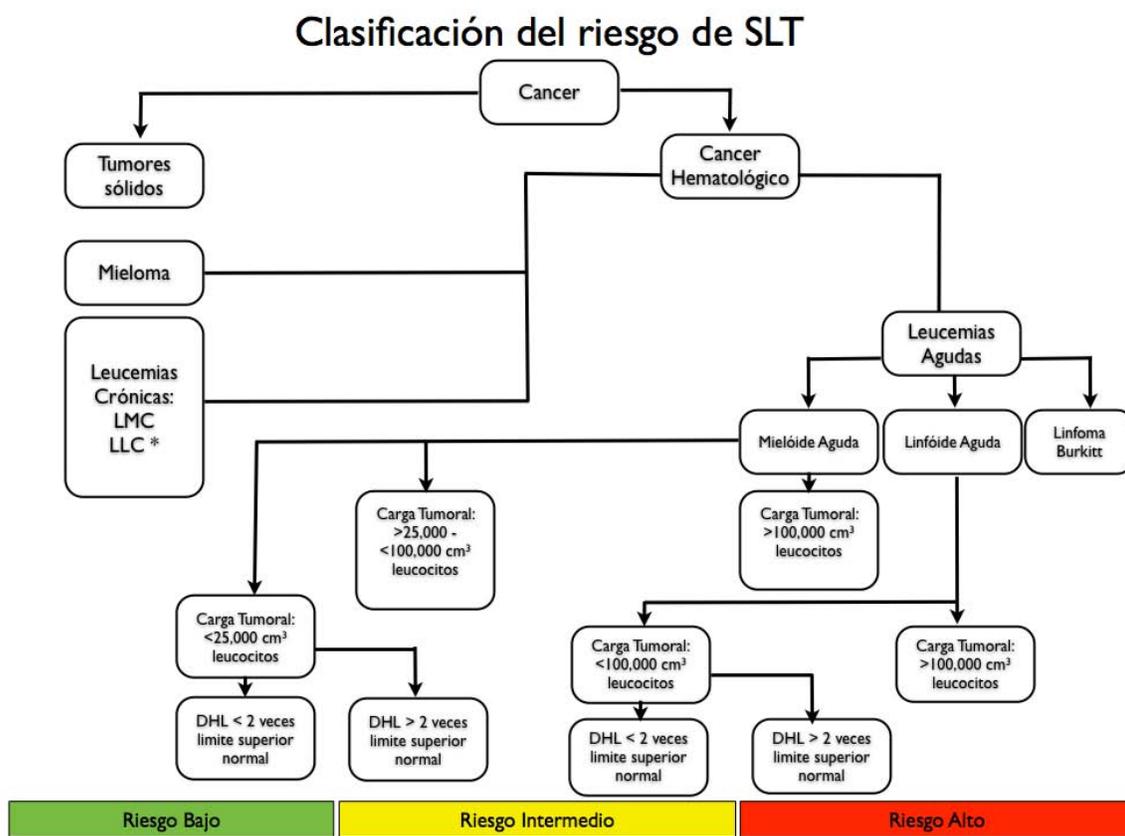
Modificado por Gómez (Referencia: 1, 14, 15)

En la publicación de Cairo de 2010 ⁽⁴⁾, se muestran los resultados del panel de expertos realizado en Noviembre del 2008, en el cual se realizó una revisión de la literatura de los últimos 43 años de la incidencia, profilaxis y tratamiento, empleando estudios basados en evidencia y opiniones de expertos; se tomaron como factores de mayor riesgo el diagnóstico histológico, extensión y volumen de la enfermedad, uso de citotóxicos específicos, edad al diagnóstico, disfunción renal preexistente o afectación renal. Como resultado de este estudio se desarrolló una clasificación de SLT de bajo, intermedio y alto riesgo, para inicio de tratamiento y profilaxis (**Figura 1**).

Wossmann también describió en un estudio multicentrico con un total de 1952 pacientes en 83 centros hospitalarios en Austria, Alemania y Suiza, de abril de 1990

a diciembre de 2001, con diagnóstico de linfoma de Burkitt, los pacientes fueron separados en tres grupos distintos de acuerdo a la enfermedad y estadio clínico, tomando una determinación de DHL basal, y recibiendo esquema quimioterapia de acuerdo a las características de la enfermedad, iniciando profilaxis para SLT por fases: de 1990 - 1996 alopurinol (fase 1), de abril 1996 a noviembre 1997 uricozima, solo para casos con hiperuricemia (fase 2) y en la última fase se inició uricozime para todos los pacientes. Se dio seguimiento en cada una de las fases de los pacientes que cursaron con SLT encontrando que en los pacientes con linfoma Burkitt o LLA- células B, el incremento de la DHL estuvo directamente relacionado con la presencia de SLT y oligoanuria. La incidencia del SLT fue de 1.2%, 12.7%, 19.1% en los paciente que presentaban niveles de DHL <500 U/L, 500-1000 U/L y >1000 U/L respectivamente (12).

Figura 1. Estatificación de Riesgo de Síndrome de Lisis Tumoral



Modificado por Gómez (Referencia 4)

La mayoría de los tumores sólidos se consideran de riesgo bajo; sin embargo los que son muy grandes (voluminosos) o muy sensibles a la quimioterapia se consideran de riesgo intermedio.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) cuando tiene carga tumoral $> 50,000 \text{ cm}^3$ y cuando se trata con agentes biológicos (Fludarabina/Rituximab) se considera de riesgo intermedio.

Los pacientes con leucemias consideradas de riesgo bajo e intermedio, aumentan su nivel de riesgo en caso de cursar con lesión renal previa y/o involucro renal.

Tratamiento

El tratamiento debe estar a cargo de un grupo multidisciplinario conformado por pediatras, oncólogos, intensivistas y nefrólogos; siendo el objetivo del tratamiento del síndrome de lisis de tumoral la conservación de la función renal, además de prevenir arritmias e irritabilidad neuromuscular.

A. Hiperuricemia e insuficiencia renal aguda

Todo paciente con riesgo de lisis tumoral o SLT establecido con uresis presente, debe recibir líquidos intravenosos de hiperhidratación (2500-3000 ml/m²/SC o 200 ml/kg/d en $< 10 \text{ kg}$) con la finalidad de mantener el gasto urinario $\geq 100 \text{ ml/m}^2/\text{SC}$ o $> 3 \text{ ml/kg/hr}$ y evitar hipovolemia, sin embargo debe individualizarse cada caso. Debe modificarse este tratamiento cuando el paciente tiene sobrecarga de líquidos, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica ⁽¹⁶⁾.

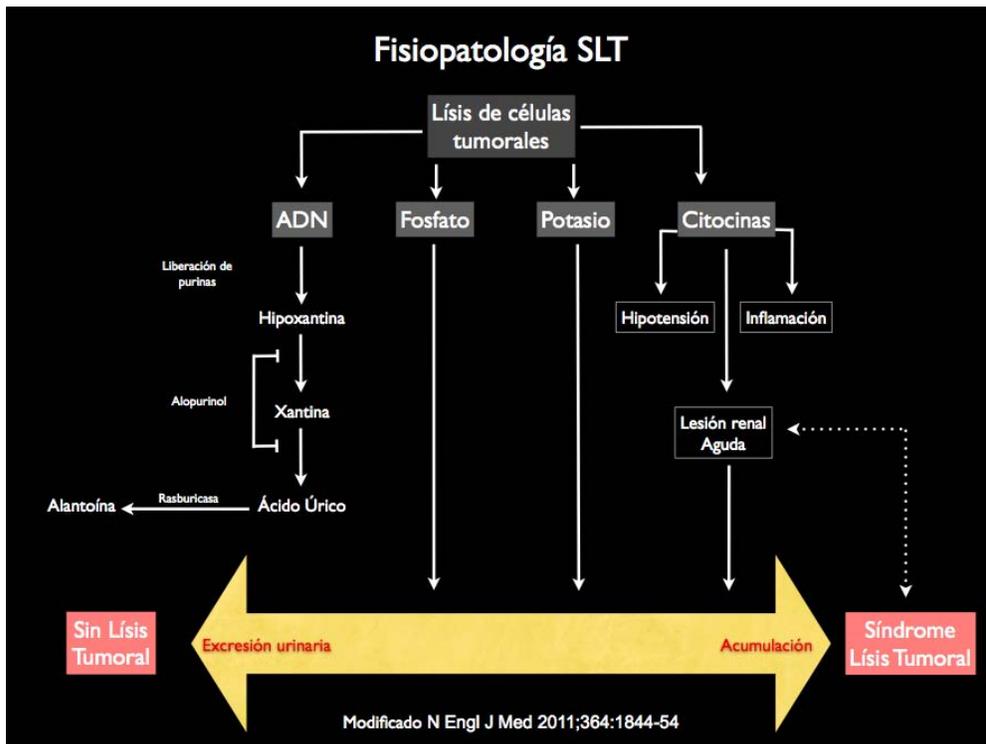
Es difícil encontrar una definición estandarizada de insuficiencia renal aguda, y la mayoría de las definiciones involucran niveles séricos de creatinina, sin embargo también se conoce que la concentración de creatinina sérica es un marcador tardío para evaluar la función renal ⁽¹⁷⁾; en los últimos años se ha intentado unificar los criterios para el diagnóstico y clasificación de lesión renal aguda tanto en adultos como en niños utilizando diferentes clasificaciones (RIFLE, pRIFLE y AKIN) ^(18, 19, 20), así como identificar un biomarcador temprano que nos proporcione información de la evolución de la falla renal (NGAL plasmático y urinario, Cistatina C, IL-18 urinaria, KIM-1) ⁽²¹⁾, sin embargo aún no se ha llegado a un consenso sobre la utilidad de estos y su inclusión en las diferentes clasificaciones.

Tanto los factores de riesgo para desarrollar insuficiencia renal, como los líquidos intravenosos elevados que debe recibir el paciente con SLT, favorecen que pueda presentar un balance hídrico positivo rápidamente. Los pacientes deben vigilarse estrechamente, ya que se ha identificado que los que cursan con lesión renal aguda y presentan aumento de peso del 10% o más, a base de líquidos, tienen más riesgo de muerte en comparación con los que no tienen este aumento de peso corporal ^(22, 23, 24).

Una vez conseguido el objetivo de la uresis debemos mantener un balance hídrico neutro, de ser necesario se pueden utilizar diuréticos (furosemide o manitol). Los diuréticos no se recomiendan de forma rutinaria como parte del tratamiento del SLT, su objetivo será mantener al paciente sin sobrecarga hídrica y sus complicaciones ⁽²⁵⁾.

Otro tratamiento para proteger la función renal y disminuir la formación de ácido úrico, es la utilización de un análogo de las purinas (alopurinol), que inhibe de forma competitiva a la xantino oxidasa para evitar la formación de ácido úrico de novo, pero no disminuye el formado previamente, para lo cual pueden requerirse hasta 72 horas para que disminuyan estas cifras. El oxipurinol que es la forma activa del medicamento es eliminado por el riñón, por lo que debe realizarse ajuste de las dosis si el paciente tiene insuficiencia renal. Si bien el alopurinol interviene en el metabolismo del AU, favorece el incremento de sus precursores (Xantina e Hipoxantina) lo cual aumenta el depósito de estas en el riñón (**Figura2**). La dosis va de 5-10 mg/kg/día dividido en tres dosis en menores de 10 kg o 100 mg/m²/SC/dosis, tres dosis al día por vía oral (máximo 800 mg/día); por vía intravenosa la dosis será de 200-400 mg/m²/SC/día, dividido en 3 dosis (máximo 600 mg/día). El tratamiento con alopurinol debe empezar 12-24 horas antes de la quimioterapia y mantenerse por 3-7 días (hasta la normalización del AU y cuenta leucocitaria). A diferencia del alopurinol la enzima urato oxidasa disminuye los niveles de AU y no aumenta los niveles de los precursores al catalizar la conversión del AU en acantona es más hidrosoluble que el AU y por lo tanto se excreta más rápidamente. Esta enzima está presente en muchos mamíferos pero no en los humanos, por lo cual se extrae del *Aspergillus flavus* ⁽²⁶⁾ y ha demostrado ser más eficiente en la profilaxis y tratamiento del SLT, en estudios experimentales ⁽²⁷⁾.

Figura 2. Fisiopatología del Síndrome de Lisis Tumoral



Modificado por Gómez (Referencia 3)

La alcalinización de la orina no ha demostrado tener un beneficio para disminuir el riesgo de depósito de cristales de AU en los túbulos renales y favorece el depósito de cristales de fosfato de calcio (nefrocalcinosis) el cual es menos soluble a PH elevados, agravando así la hipocalcemia ⁽²⁸⁾.

B. Hiperkalemia:

Puede presentarse entre las 6 y 72 horas posteriores al inicio de quimioterapia, es una de las consecuencias letales y con mayores implicaciones clínicas por el efecto sobre el miocardio, puede ocasionar desde arritmias hasta paro cardiaco.

Características clínicas: letargia, parestesias, parálisis y arritmias, electrocardiográficamente se observa ondas T picudas y prolongación del PR ^(29, 30).

Cuadro 2. Tratamiento de hiperkalemia		
Desequilibrio	Mecanismo de acción	Tratamiento
Hiperkalemia	Calcio: cardioprotección, antagoniza la excitabilidad de la membrana miocárdica estabilizando el potencial de membrana.	Cloruro de Calcio al 10% 0.25ml/kg IV en 2 a 4 minutos Gluconato de Calcio al 10% 0.5 ml/kg IV en 2 a 4 minutos
	Insulina: incrementa el ingreso de K al espacio intracelular por la bomba Na/K ATPasa	Glucosa al 20% + 0.25 UI/kg en 1 hora
	Bicarbonato de sodio: disminuye la concentración de hidrogeniones en el espacio extracelular lo que incrementa la actividad de las bombas de intercambio Na ⁺ /H ⁺ y Na ⁺ /K ⁺ ATPasa	1 – 2 mEq/kg en bolo para 10 minutos
	Salbutamol: estimula la adenilato ciclasa e incrementa la actividad de Na ⁺ /K ⁺ ATPasa	En aerosol 0.03mg/kg IV 0.5mg/kg
	Resinas: polímeros cargados negativamente que intercambian Ca ⁺⁺ o Na ⁺ por K ⁺ en lumen intestinal	Kayexalate 1 gr / kg por via oral o intrarrectal Presenta actividad en las primeras 24 horas, no se espera actividad y mejoría en agudo
	Diuréticos: se prefieren de asa puesto que aumentan la eliminación renal de K	Furosemide 0.5 – 2 mg kgdosis cada 6 – 8 horas Bumetanida: 25 – 50 mcgkgdo cada 8 – 12 horas

Cuadro 2. Tratamiento de hiperkalemia		
	Diálisis: paso de líquidos y solutos mediante una membrana semipermeable, método más inmediato y confiable de extraer K ⁺	Hemodiálisis Diálisis

Modificado por Gómez (Referencia: 1, 28, 29, 30)

C. Hiperfosfatemia:

Esta condición se presenta entre las 12 y 24 horas de iniciado el tratamiento citotóxico. Las características clínicas principales son: náusea, vómito, diarrea, letargia, convulsiones, prurito y cambios necróticos en la piel secundarios a la precipitación de cristales de fosfato en la microvasculatura.

No existe un tratamiento específico para la uropatía obstructiva, de tal modo que es necesario aumentar el flujo plasmático renal para mantener una adecuada filtración glomerular con la finalidad de incrementar la excreción urinaria tanto de ácido úrico como de fosfato. Otras terapias adyuvantes son los agentes que captan fosfato a nivel intestinal permitiendo así su eliminación: hidróxido de magnesio (50 – 150 mg/kg/día) y carbonato de Calcio 15 g/m²/SC/día ⁽³⁰⁾.

D. Hipocalcemia:

El 50% de los pacientes con hipocalcemia en SLT presentarán sintomatología. No se aconseja el inicio de tratamiento para hipocalcemia rutinariamente, por el alto riesgo de presentar calcificaciones en los tejidos incluyendo riñón (nefrocalcinosis). Debe darse tratamiento a los pacientes con manifestaciones clínicas como espasmos musculares, arritmias y crisis convulsivas, o que cursen con una relación Calcio/fosforo < 60. El tratamiento es en base a calcio en dosis de 100 miligramos por kilo día en infusión lenta vigilando la presencia de arritmias ⁽³¹⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de lisis tumoral, es una complicación frecuente que presentan los pacientes con enfermedades neoplásicas con una tasa alta de replicación celular, el cual si no es diagnosticado oportunamente y tratado de forma adecuada puede condicionar un estado de gravedad a paciente Oncológico.

Se desconoce su frecuencia de presentación en población Mexicana.

El desconocimiento de la frecuencia, las características clínicas, factores de riesgo asociados, la evolución y complicaciones de los pacientes con Síndrome de lisis tumoral, ha favorecido que no exista un tratamiento estandarizado y criterios de estratificación para la presentación de esta patología, retrasando el diagnóstico y tratamiento adecuados.

Así mismo nos permitirá conocer las medidas preventivas que permitirán disminuir complicaciones que pongan en riesgo la vida de los pacientes.

JUSTIFICACION

El síndrome de Lisis tumoral es una grave complicación de un grupo diverso de neoplasias principalmente Leucemias Agudas y Linfoma No Hodgkin, cuya incidencia varía entre el 2.6 y 42% de acuerdo a los factores de riesgo y estudios reportados, desconociendo la incidencia específica en la edad pediátrica y aún más en la población mexicana.

El síndrome de lisis tumoral se asocia al inicio de quimioterapia y se presenta entre las primeras 12 y 72 horas posteriores a ella, cursa con alteraciones metabólicas que ponen en riesgo la vida del paciente que lo presenta.

Actualmente no existen reportes en la literatura en donde se reporte los factores de riesgo, la frecuencia y tasas de complicaciones en pacientes con neoplasias asociadas al Síndrome de Lisis Tumoral en población mexicana pediátrica. El conocer cuáles son los factores de riesgo, complicaciones y eventos de muerte en esta población, nos ayudara a diagnosticar de manera temprana esta patología, la cual permitirá dar un tratamiento oportuno y disminuir complicaciones graves, de igual modo nos ayudara a conocer las manifestaciones clínicas y complicaciones en los pacientes que acuden a este instituto, con lo cual se podrá identificar el mejor tratamiento de estos pacientes de acuerdo a su riesgo.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son las neoplasias más frecuentes de los pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014?
2. ¿Cuál es el tratamiento más frecuente que reciben los pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio Terapia Intensiva del

Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014?

3. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014?
4. ¿Cuál es la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014?

HIPOTESIS

1. Las neoplasias más frecuentes en pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría serán: Leucemia Aguda Linfoblástica 47% y Linfoma No Hodgkin 22%
2. El tratamiento que reciben los pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis Tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría serán: Hiperhidratación 100%, Alcalinización de orina 90%, Alopurinol 90%, tratamiento sustitutivo de función renal 30%.
3. Las complicaciones más frecuentes de los pacientes con Síndrome de Lisis Tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría serán: Falla renal, Insuficiencia Cardíaca, Procesos Infecciones, Crisis convulsivas, Arritmias o Paro cardíaco en el 40% de los pacientes.
4. La frecuencia de muertes de pacientes con Síndrome de Lisis Tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría será del 5%

OBJETIVO GENERAL:

1. Conocer las neoplasias más frecuentes, el tratamiento y complicaciones más frecuentes de los pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014
2. Analizar la frecuencia de muerte en pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto

Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir las neoplasias que con mayor frecuencia causan Síndrome de Lisis Tumoral en pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014
2. Describir el tratamiento más frecuente que reciben los pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014
3. Describir las complicaciones más frecuentes en pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014
4. Describir la frecuencia de muerte en pacientes pediátricos con Síndrome de Lisis tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Transversal, observacional, descriptivo y retrolectivo.

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos mexicanos, con diagnóstico de Síndrome de Lisis Tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva de un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de Síndrome de Lisis Tumoral tratados en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Síndrome de Lisis Tumoral, diagnosticado en el Instituto Nacional de Pediatría, mediante estudios de laboratorio (Creatinina, Potasio, Fosforo y Ácido Úrico)
3. Expedientes de pacientes que se hayan atendido en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico oncológico por aspirado de médula ósea o biopsia, tratamiento recibido y complicaciones registrados a través de notas por un médico especialista.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de Síndrome Lisis tumoral por causa no Oncológica
2. Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento o trasladados a otra unidad.
3. Expedientes de pacientes con falla renal previa al diagnóstico de Síndrome de Lisis Tumoral

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:

Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Creatinina	Producto de degradación de la Creatina con eliminación por vía renal de hasta el 95% de su producción	Cuantitativa, discreta	Determinación por laboratorio en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20 mL	mg/dl
Arritmia	Alteraciones del ritmo cardiaco con o sin sintomatología, que requiera o no tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Toma de EKG, realizado por medico de terapia intensiva y en el cual se encuentren alteraciones del ritmo, que puede ser corroborado por medico cardiólogo.	Ausente / Presente
Crisis convulsivas	Movimientos anormales asociados a actividad paroxística cerebral, no presentes antes del inicio del cuadro.	Cualitativa nominal, dicotómica	Exploración física al momento de la presencia de movimientos anormales, corroborado por toma de EEG en el servicio de neurofisiología y valorado por medico neurólogo.	Ausente / Presente
Alteraciones gastrointestinales	Presencia de nausea, vomito o diarrea	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física y observación de	Ausente / presente

	presentes posterior al inicio de la quimioterapia		la presencia de náusea y vómito, así como el incremento de gasto fecal por encima de 4 g/kg/hora.	
Sobrecarga hídrica	Aumento de volumen > 15% en 24 horas	Cualitativa ordinal dicotómica	Peso diario en ayuno a las 07.00 am en báscula de cama metabólica, tomado por médico de terapia intensiva, aunado a la exploración física con presencia de edema de partes blandas	Ausente / Presente
Insuficiencia cardíaca	Imposibilidad del músculo cardíaco para mantener gasto cardíaco, traducido por edema agudo pulmonar, anasarca, oligo – anuria, hepatomegalia	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de tórax con presencia de polipnea, dificultad respiratoria, radiografía de tórax AP en la que se observe infiltrado intersticial diseminado con o sin presencia de derrame pleural. Gasto urinario menor a 0.5mlkg hora en las últimas 24 horas. A la exploración física de abdomen, presencia de	Ausente/ Presente

			borde hepático mayor a 2 cm por debajo del reborde de la última costilla y realización de ecocardiograma por medico cardiólogo.
--	--	--	---

Características de Laboratorio:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad
Ácido úrico	Resultado del metabolismo intracelular de los ácidos nucleicos, poco soluble en agua, cuya depuración es de 500mg/dl al día.	Cualitativa continua	Determinación por laboratorio en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL	mEq/L
Fosfato	Electrolito sérico resultante de la liberación de fosfatos intracelulares de las células neoplásicas, donde se encuentra en concentraciones 4 veces mayores comparado con las séricas.	Cuantitativa continua	Determinación por laboratorio en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL	mEq/L
Potasio	Electrolito sérico de predominio intracelular, cuya elevación resulta de la incapacidad del riñón para depurar grandes cantidades de potasio, que puede ser exacerbado por la uremia y falla renal	Cuantitativa continua	Determinación por laboratorio en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de	mEq/L

			muestra de 20uL	
Calcio	Electrolito sérico de mayor concentración intracelular, que se asocia a alteraciones del fosforo como resultado de la formación de fosfato cálcico en el organismo y disminución de niveles de 1,25 dihidroxicolecalciferol	Cuantitativa continua	Determinación por laboratorio en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL	mEq/L

Complicaciones:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Insuficiencia renal	Incapacidad del riñón para mantener equilibrio hídrico, electrolítico, acido base.	Cualitativa nominal dicotómica	Clínica: gasto urinario, niveles de creatinina sérica.	Ausente / Presente
Insuficiencia cardiaca	Incapacidad del corazón para mantener el gasto cardiaco efectivo, requiriendo para ello el uso de inotrópicos	Cualitativa nominal dicotómica	Clínica: presencia de cardiomegalia, gasto urinario, infiltrado bilateral, hepatomegalia , estertores crepitantes bilaterales y corroborado por ecocardiograma	Presente / ausente

Eventos de Muerte:

Muerte	Extinción del proceso <u>homeostático</u> y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Presente/Ausente
---------------	---	--------------------------------	------------------

Independientes:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	Expediente medico	Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.	Cualitativa nominal politómica	Ver anexo.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Protocolo nacional de riesgo habitual 2. Protocolo nacional de alto riesgo 3. Interfan 99 4. BFM 90
Supervivencia libre de evento	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Supervivencia global	Periodo transcurrido	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses

en meses
desde el
diagnóstico
hasta la
última cita o
muerte. Con
un
seguimiento
de 5 años.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Lisis Tumoral atendidos en el servicio de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 2008 a enero de 2014.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con Síndrome de Lisis Tumoral.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes en la hoja de recolección de datos que comprende edad, diagnóstico oncológico por aspirado de médula ósea o biopsia, características de laboratorio al diagnóstico (creatinina, potasio, fosforo y ácido úrico); tratamiento recibido y complicaciones registrados de internamientos a través de notas por un médico especialista.
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Reporte de Estudios de Laboratorio

- Indicaciones de tratamiento en expediente clínico

HUMANOS:

- Residente de Terapia Intensiva Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio. Así mismo son los responsables de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.
- Asesor Metodológico: Responsable de la asesoría metodológica para la realización del estudio, así como del análisis de los datos obtenidos.

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

CALCULO DE LA MUESTRA

La frecuencia de presentación del Síndrome de Lisis Tumoral en pacientes Oncológicos es del 2.6 al 42% por lo cual se analizarán de forma consecutiva no probabilística a todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión en los registros del departamento de terapia intensiva del INP en el periodo de enero de 2008 a enero de 2014, ya que a partir de esta fecha se publicó el consenso de diagnóstico y Tratamiento del síndrome de Lisis Tumoral (1). Con la finalidad de conocer la frecuencia de las características de esta población y conocer su comportamiento.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se

realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución (creatinina, potasio, fosforo y ácido úrico); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (complicaciones y tratamiento).

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: neoplasias más frecuentes, características de estudios de laboratorio, complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

ASPECTOS ETICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Departamento toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.
5. No se cobrará por estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	<i>Febrero- Marzo2014</i>				
Revisión por comité académico		<i>Noviembre 2014</i>			
Recolección de datos			<i>Abril – agosto 2014</i>		
Análisis de resultados				<i>Septiembre - octubre 2014</i>	
Publicación de resultados					<i>Diciembre 2014</i>

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de enero del 2008 a enero del 2014 en la unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Pediatría se recibieron 22 pacientes que cumplieron diagnóstico de Síndrome de lisis tumoral cuya mediana de edad al diagnóstico fue de 9.6 años (2 – 15 años) para pacientes del servicio de oncología y 12 años (0.3 – 15.8) para otros servicios (Tabla 1).

Variable	Oncología Mediana (min – max) N = 11	Otros servicios Mediana (min – max) N = 11	P
Edad (años)	10,3 (2,08 – 16,08)	12,16 (0,3 – 20)	0,411
Edad al dx. (años)	9,6 (2,00 – 15,0)	12 (0,3 – 15,8)	0,843

Estadístico de prueba = U de Mann Whitney *p = 0.05

La relación hombre – mujer fue de 2.6:1

Variable	Oncología freq (%) N = 11	Otros servicios freq (%) N = 11	P
Sexo			
Hombres	10 (0,91)	6 (0,54)	0,149
Mujeres	1 (0,09)	5 (0,45)	0,149

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher *p = 0.05

Los diagnósticos más frecuentes con los que contaban fueron: Leucemia aguda linfoblástica en el 86.3% y linfoma de Burkitt en el 9%, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Diagnósticos más frecuentes			
Variable	Oncología freq (%) N = 11	Otros servicios freq (%) N = 11	P
Tipo de neoplasia			
LAL B	6 (0,54)	7 (0,63)	1,00
LAL T	3 (0,27)	3 (0,27)	1,00
Linfoma Burkit	2 (0,18)	0 (-)	0,47
Linfoma Difuso	0 (-)	0 (-)	1,00
Linfoma Anaplásico	0 (-)	0 (-)	1,00
Linf. Linfoblástico	0 (-)	0 (-)	1,00
Otro	0 (-)	1 (0,09)	1,00

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher *p = 0.05

El síndrome de lisis tumoral se presentó en la mayoría de los pacientes una vez instalado el tratamiento con esteroide o quimioterapia de inducción (38%), sin embargo en un 13.6% se presentó únicamente con hiperhidratación.

Tabla 4. Fase de tratamiento al diagnóstico de SLT			
Variable	Oncología freq (%) N = 11	Otros servicios freq (%) N = 11	P
Tx previo	5 (0,45)	7 (0,63)	0,67
Ventana esteroidea	3 (0,27)	0 (-)	0,214
Inducción	3 (0,27)	1 (0,09)	0,586
Hidratación	0 (-)	3 (0,27)	0,214

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher *p = 0.05

Los valores de laboratorio que se encontraron en los pacientes se refieren en la tabla número 5, sin embargo llama la atención que la media del valor de Deshidrogenasa láctica es de 1526 (270 – 3403) en los pacientes de oncología, mientras se observa una media de 1035 (236 – 19304) en los pacientes pertenecientes a otros servicios; niveles séricos de creatinina media de 1.12 (0.5 – 4) en los pacientes de oncología contra 1.18 (0.31 – 4.14) en otros servicios; media de potasio sérico 3.8 (2.4 – 5.1) comparado con la media de 4 (2.3 – 7.1) en otros servicios; Fosforo 5.8 (1.7 – 12) comparado con la media de 5.2 (3.3 – 17.1) en otros

servicios; los niveles séricos de calcio con una media de 8.3 (5.7 – 9.9) en los pacientes de oncología, comparado con la media de 7.8 (3.1 – 10.5) en otros servicios; en cuanto a los niveles de ácido úrico se reporta una media de 9.9 (5.7 – 18.8) en los pacientes de oncología, mientras que en los pertenecientes a otros servicios 11.6 (6.4 – 40).

Tabla 5. Características de laboratorio al momento del diagnóstico de SLT

Variable	Oncología Freq (%) N = 11	Otros servicios Freq (%) N = 11	P
Creatinina	1,12 (0,5 – 4)	1,18 (0,31 – 4,14)	0,903
Potasio	3,8 (2,4 – 5,1)	4 (2,3 – 7,1)	0,449
Fósforo	5,8 (1,7 – 12)	5,2 (3,3 – 17,1)	0,627
Calcio	8,3 (5,7 – 9,9)	7,8 (3,1 – 10,5)	0,512
Acido Úrico	9,9 (5,7 – 18,8)	11,6 (6,4 – 40)	0,219
DHL	1,526 (270 – 3,403)	1,035 (236 – 19,304)	0,399
Leucocitos	11,200 (1,900 – 535,000)	192,600 (1,100 – 390,000)	0,612

Estadístico de prueba = U de Mann Whitney *p = 0.05

A su ingreso a la terapia intensiva el 30% de los pacientes presentaba una uresis menor a 40 ml/m²superficie corporal por hora; el 4.5% había presentado crisis convulsivas, llama la atención que el 45% de ellos presentaba alteraciones gastrointestinales siendo las más frecuentes náusea, vómito y dolor abdominal.

Tabla 6. Características clínicas al diagnóstico de SLT

Variable	Oncología freq (%) N = 11	Otros servicios freq (%) N = 11	P
Uresis < 40 m/m²hr	0 (-)	7 (0,63)	0,004*
Arritmias	0 (-)	0 (-)	1,00
Crisis convulsivas	1 (0,09)	0 (-)	1,00
Alt Gastrointestinales	4 (0,36)	6 (0,54)	0,67

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher *p = 0.05

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento en base a hiperhidratación, soluciones alcalinizantes, alopurinol, inotrópico y diurético como se muestra en la tabla número 7.

Tabla 7. Tratamiento instaurado en pacientes con SLT			
Variable	Oncología freq (%) N = 11	Hematología freq (%) N = 11	P
Hiperhidratación	10 (0,91)	11 (1,00)	1,00
Bicarbonato	10 (0,91)	10 (0,91)	1,00
Alopurinol	11 (1,00)	11 (1,00)	1,00
Inotrópico	4 (0,36)	2 (0,18)	0,63
Diurético	9 (0,82)	8 (0,72)	1,00
Sustitución renal	3 (0,27)	5 (0,45)	0,66

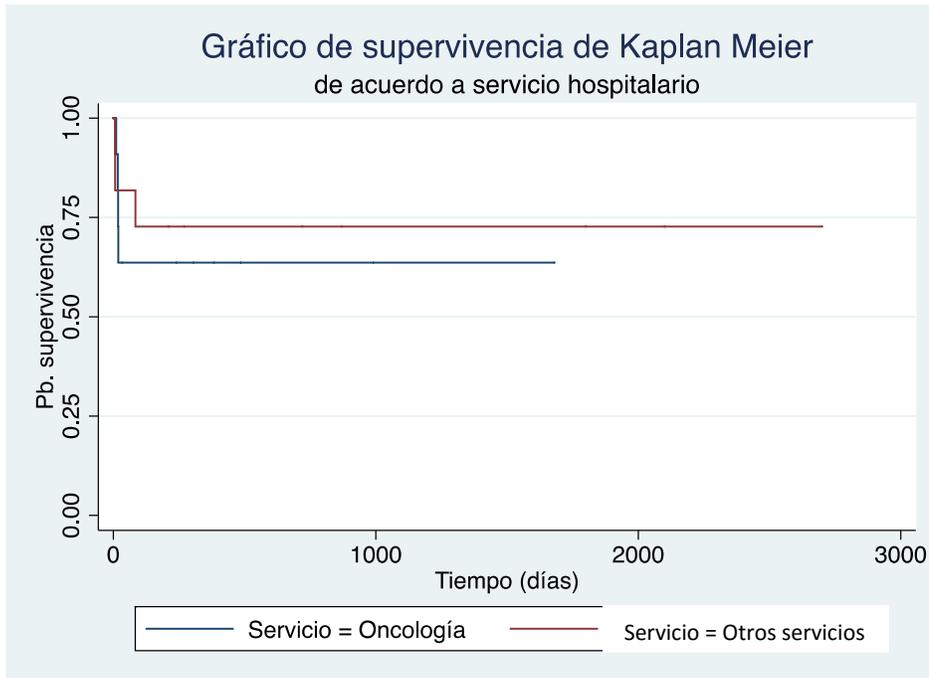
Estadístico de prueba = Exacta de Fisher *p = 0.05

Dentro de las complicaciones que presentaron los pacientes con SLT, desarrollaron insuficiencia renal el 77%, sin embargo únicamente 8 de ellos que corresponde al 36.3% del total de pacientes incluidos en el estudio requirieron alguna técnica de reemplazo renal para el tratamiento de esta. El 36% curso con insuficiencia cardiaca; edema agudo pulmonar en un 4.5% y el 31.8% de los pacientes incluidos en el estudio fallecieron por alguna de estas complicaciones secundarias al SLT (Tabla 8).

Tabla 8. Complicaciones presentes en pacientes con SLT			
Variable	Oncología freq (%) N = 11	Otros servicios freq (%) N = 11	P
Insuficiencia renal	10 (0,91)	7 (0,63)	0,31
Insuficiencia cardiaca	4 (0,36)	4 (0,36)	1,00
Edema agudo pulmonar	0 (-)	1 (0,09)	1,00
Muerte	4 (0,36)	3 (0,27)	1,00

Estadístico de prueba = Exacta de Fisher *p = 0.05

La mediana para el tiempo de supervivencia fue de 240 meses (11 – 1680) para los pacientes de oncología, comparado a 720 meses (6 – 2700) en los pacientes de otros servicios.



Estadístico de prueba = Log Rank $p = 0.687$



Se realizó análisis de riesgos proporcionales de Cox para evaluar factores que determinan supervivencia, los cuales se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. Factores que determinan supervivencia		
Variable	Hazard Ratio (IC95%) N = 22	p
Características generales		
Edad al dx (años)	5.54 (0.75 – 40.92)	0.093
Sexo masculino	160.7 (0.07 – 357901)	0.197
Tipo de tumor	0.86 (0.41 – 1.82)	0.713
Lisis Tumoral		
Ventana	1.08 (.06 – 18.04)	0.95
Inducción	3.24 (0.28 – 37.2)	0.34
Tratamiento		
Hiperhidratación	0.08 (0.004 – 1.60)	0.10
Bicarbonato	0.40 (0.02 – 6.25)	0.51
Inotrópico	3.36 (0.53 – 21.18)	0.19
Sustitución renal	1.52 (0.24 – 9.59)	0.65
Complicaciones		
Insuficiencia cardiaca	3.73 (0.74 – 18.83)	0.11
Edema agudo pulmonar	7.42 (0.43 – 127.9)	0.16
Laboratorio		
Creatinina	2.16 (0.28 – 16.49)	0.45
Potasio	2.19 (0.69 – 6.98)	0.18
Fósforo	0.83 (0.54 – 1.28)	0.41
Calcio	1.20 (0.44 – 3.25)	0.71
Acido Úrico	0.69 (0.42 – 1.12)	0.14
DHL	1.00 (0.99 – 1.00)	0.28
Leucocitos	1.00 (0.99 – 1.00)	0.31

Estadístico de prueba = Riesgos proporcionales de Cox *p = 0.05

DISCUSION

Como es bien sabido el Síndrome de Lisis Tumoral es una complicación frecuente en enfermedades hemato – oncológicas que conlleva complicaciones clínicas y metabólicas importantes que ponen en riesgo la vida de los pacientes que presentan esta entidad nosológica, siendo este el motivo más importante para conocer la incidencia y comportamiento de la población pediátrica, de tal modo que se puedan establecer estrategias de estadificación, diagnóstico y tratamiento con la finalidad de disminuir las secuelas asociadas a este cuadro.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, al igual que lo reportado en la literatura este síndrome es mayormente asociado a patologías de alta replicación celular como son la leucemia linfoblástica en sus diversas variedades y el Linfoma de Burkitt ^(1, 11, 12,13) los cuales corresponden a la mayor parte de los diagnósticos de base en el INP, durante el periodo estudiado, sin encontrar ninguna asociación entre el diagnóstico y la edad o sexo del paciente.

Sin embargo a diferencia de lo descrito en la literatura la presentación clínica y / o de laboratorio fue más frecuente previo al inicio de cualquier tratamiento, es decir a la llegada del paciente a nuestro centro hospitalario y en segundo lugar posterior al inicio ya sea de tratamiento con esteroide o de quimioterapia de inducción. ⁽²⁾

Los criterios de laboratorio con los cuales se realizó el diagnóstico de SLT son predominantemente elevación de la creatinina, Hiperuricemia, e incremento de la deshidrogenasa láctica, llamando la atención que esta última determinación de laboratorio se considera de manera indirecta reflejo de la alta tasa de replicación celular, de tal modo que de acuerdo a lo establecido en la guía de diagnóstico y tratamiento para SLT, se cumplen los criterio con por lo menos 2 alteraciones metabólicas para establecer el diagnostico por laboratorio ^(1,3,4,14,15).

Apegados a dicha guía de diagnóstico, en la serie de casos estudiada en nuestro centro, puede establecerse también el término de Síndrome de lisis tumoral clínico (SLTc) el cual se establece con una alteración metabólica aunado a alguna de las manifestaciones clínicas como son insuficiencia renal, alteraciones del ritmo cardiaco o crisis convulsivas. De tal modo que en el grupo de pacientes estudiados, observamos alguna o varias de las alteraciones metabólicas, agregándose en todos ellos la elevación de la creatinina en ambos grupos de estudio, sin embargo cabe recalcar que no se observó asociación entre esta y alteraciones de los niveles de Potasio y Fosforo, dicho comportamiento orienta a la preservación de la función renal en las primeras etapas del diagnóstico, por lo que podemos afirmar que la insuficiencia renal se desarrolla posterior a su ingreso ^(1,14,15). Por otro lado a

diferencia de lo descrito en las diferentes series publicadas no se reportan como parte del cuadro clínico la presencia de arritmias y crisis convulsivas.

En cuanto a las características clínicas de nuestros pacientes solo una tercera parte de ella cursa con disminución del gasto urinario al momento del diagnóstico; sin embargo el que se observa como síntoma cardinal en la evolución de estos pacientes son las alteraciones gastrointestinales como son náusea, vómito y dolor abdominal, mismos que será indispensable interrogar de manera dirigida como parte de la anamnesis de este cuadro clínico (1, 14,15).

Para el tratamiento de estos pacientes el 95% de ellos recibieron hiperhidratación, dado que las condiciones clínicas del 5% restante, no permitieron el uso de estas soluciones al ingresar con falla cardíaca y falla renal; en el 90% de los paciente se empleó bicarbonato en las soluciones parenterales para alcalinización de la orina, a pesar de que las guías de manejo actuales no recomiendan su uso debido al incremento del riesgo de desarrollo de nefrocalcinosis, sin embargo en nuestra serie no se encuentra asociación directa del uso de bicarbonato con la progresión de falla renal y la necesidad de terapias de sustitución de la función renal (16).

El 77% de nuestros pacientes presentaron algún grado de falla renal, requiriendo en todos ellos el uso de diurético para conseguir adecuados volúmenes urinarios, mientras que en el 47% de ellos fue necesario el uso de alguna terapia de sustitución de la función renal, concordante con lo reportado en la literatura mundial (18, 19, 20, 25).

Según lo establecido en las guías de tratamiento para SLT, el fármaco de elección para disminuir la producción de ácido úrico es la rasburicasa, sin embargo en nuestro país no se encuentra comercializada, por lo cual continuamos el tratamiento de manera rutinaria con alopurinol, fármaco del cual no se cuentan estudios multicéntricos de validez que establezcan o no el beneficio con respecto a su uso (26, 27).

La complicación más frecuente de los pacientes incluidos en el estudio fue insuficiencia renal, comentada previamente, siendo la segunda en frecuencia insuficiencia cardíaca requiriendo en todos los casos apoyo inotrópico y en uno en particular limitando las opciones de tratamiento al no permitir el uso de soluciones de hiperhidratación a su ingreso debido a la falla cardíaca importante con la que cursaba el paciente (3, 18,23,27,30).

Respecto a los eventos de muerte, contrario a lo reportado en la literatura, se eleva la mortalidad hasta el 31.8% de los pacientes, en los cuales todos cursaron con insuficiencia renal sin requerir forzosamente terapia de sustitución de la función renal, el 50% de estos pacientes cursaron con insuficiencia cardíaca con necesidad

de apoyo inotrópico, sin embargo el factor determinante que incrementa la mortalidad es la presencia y/o desarrollo concomitante de un proceso infeccioso.

Llama la atención la elevación de la DHL en los pacientes con este tipo de tumores incluso antes del diagnóstico de SLT, por lo cual es necesario realizar un estudio alterno que permita evaluar la relación de este parámetro bioquímico con el desarrollo de esta entidad y su utilidad como factor pronóstico.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS, TRATAMIENTO, COMPLICACIONES Y
EVENTOS DE MUERTE EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE LISIS TUMORAL**

Nombre: _____ Registro: _____

Edad al diagnóstico: _____ (meses) Edad actual: _____ (meses)

Sexo: M _____ F _____ Fecha de nacimiento: ____/____/____ (dd/mm/aa)

Fecha de diagnóstico: ____/____/____ (dd/mm/aa)

Fecha de ingreso INP: ____/____/____ (dd/mm/aa)

Diagnóstico de Base: Leucemia Aguda Linfoblástica Células B

Leucemia Aguda Linfoblástica Células T

Linfoma No Hodgkin

- Burkitt

- Difuso de Células Grandes B

- Anaplásico

- Linfoblástico

- Otro

Tratamiento en Terapia Intensiva: Si _____ No _____

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS, TRATAMIENTO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE LISIS TUMORAL

Diagnóstico de lisis tumoral:

Fase de tratamiento	Si / No
Previo al inicio de cualquier tratamiento	
Durante la Ventana con esteroides	
Durante la Inducción	
Solo con inicio de hidratación	

Características clínicas:

Manifestación	Presente /Ausente
Gasto urinario menor de 40ml/m ² /hr	
Arritmias	
Crisis convulsivas	
Alteraciones gastrointestinales (nausea, vomito)	

Características de laboratorio:

Creatinina: _____ mg/dl Potasio: _____ mEq/L

Fosforo: _____ mEq/L Calcio: _____ mEq/L

Ácido Úrico: _____ mg/dl DHL: _____ mg/dl

Leucocitos al diagnóstico: _____mm/mm³

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS, TRATAMIENTO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE LISIS TUMORAL

Tratamiento:

Tratamiento	Presente/Ausente
Hiperhidratación	
Alcalinización de la orina	
Alopurinol	
Inotrópicos	
Diurético	
Sustitución Renal Diálisis peritoneal Hemodiálisis Hemodiafiltración	

Complicaciones:

Complicación	Ausente/Presente
Insuficiencia renal	
Insuficiencia cardiaca	
Otra	

Muerte: Si _____ No _____

Fecha de Muerte: ____/____/____ (dd/mm/aa)

Causa de Muerte: _____

ANEXO 2. PROTOCOLO NACIONAL PARA LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS DE BAJO RIESGO

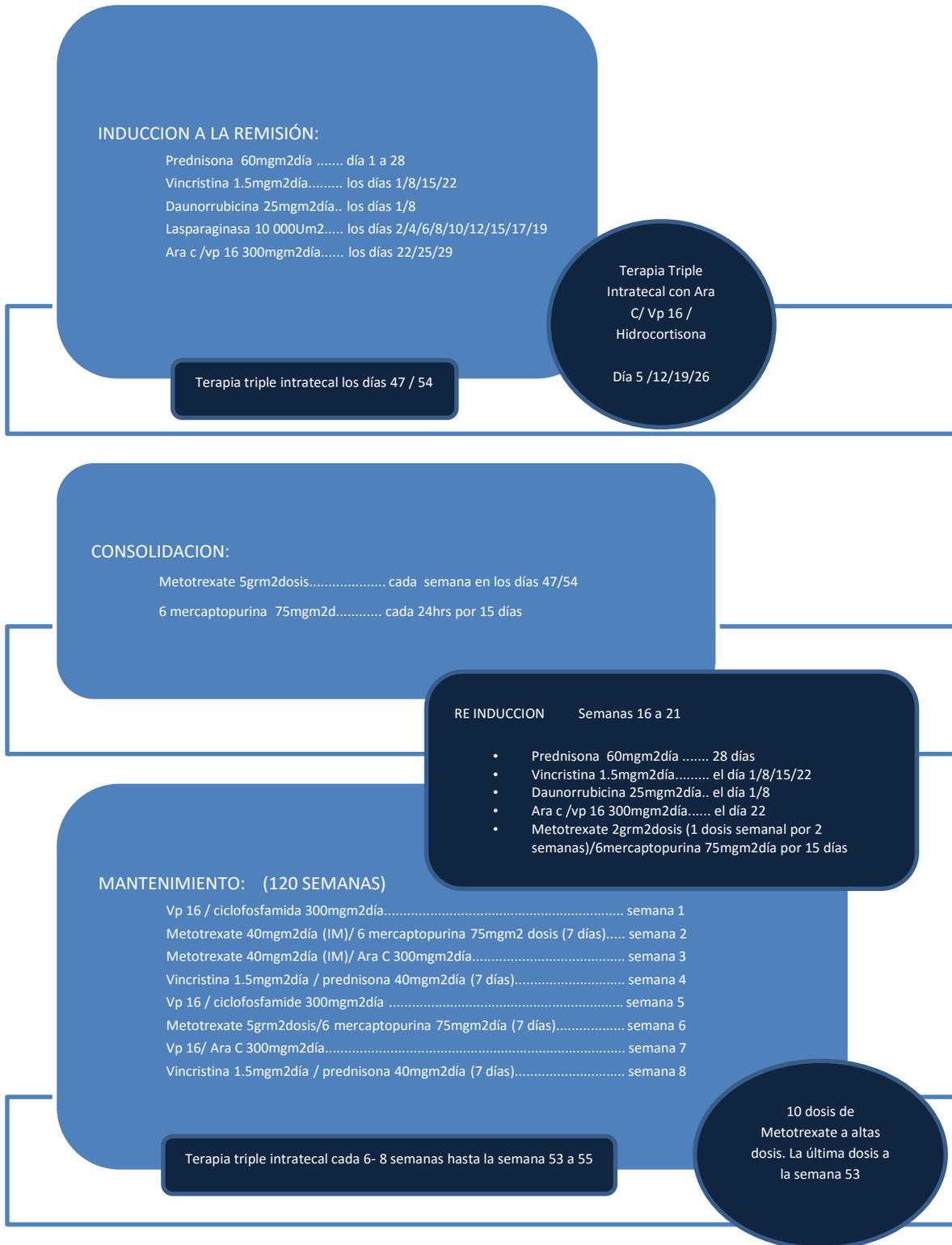
INDUCCION A LA REMISION

- Día 0 a 28: Prednisona 60mgm2día
- Días 0/7/14/21/28: Vincristina 2mgm2do (max 2mg)
- Días 0 y 14: Daunorrubicina 30mgm2día
- Días 5/8/12/15/19/22: L asparaginasa 10 000Um2do (IM)
- Días 0/14/28: Terapia Triple Intratecal

CONSOLIDACION Y MANTENIMIENTO

- Día 35: Vincristina 2mgm2
- Día 36: Metotrexate 2grm2dosis
- Día 36: Triple Terapia Intratecal
- Día 44: Ciclofosfamida 1grm2día
- Días 44/46/48/52/53/54/55: Ara C 80mgm2día
- Días 45 a 59: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Día 51: Vincristina 2mgm2día
- Día 67: Vincristina 2mgm2día
- Día 68: Metotrexate 2grm2dosis
- Día 68: Triple Terapia Intratecal
- Día 76: Ciclofosfamida 1grm2día
- Día 77a 80/ 84 a 87: Ara C 80mgm2día
- Días 77 a 90: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Día 83: Vincristina 2mgm2día
- Día 93: Vincristina 2mgm2día
- Día 94: Metotrexate 2grm2dosis
- Día 94: Triple Terapia Intratecal
- Día 102: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Días 102 - 106: Ara C 100 a 120mgm2día
- Día 106: Doxorrubicina 30mgm2día
- Días 120 - 176: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- 8 semanas: Metotrexate 20mgm2semanal (c/12h) (solo 2 días a la semana)
- Días 177/184/191/198: Vincristina 2mgm2día
- Días 177/191: Daunorrubicina 30mgm2día
- Días 177 a 198: Prednisona 60mgm2día
- Días 182/185/189/192/196/199: L asparaginasa 10 000 Um2dosis
- Día 207: Ciclofosfamida 1grm2día
- Días 208 a 211/ 215 a 218: Ara C 80mgm2día
- Días 208 a 222: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Día 214: Vincristina 2mgm2día
- Día 236: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- Días 236 a 240: Ara C 100 a 120mgm2día
- Día 240: Doxorrubicina 30mgm2día
- Días 236 a 240: Prednisona 60mgm2día
- Días 247 a 331: 6 mercaptopurina 50mgm2día
- 12 semanas: Metotrexate 20mgm2semana (solo 2 días) c/12hrs
- Días 332/339/346/355: Vincristina 2mgm2día
- Días 332 a 355: Prednisona 60mgm2día
- Días 337/340/344/347/353/356: L asparaginasa 10 000Um2dosis
- Después Triple Terapia Intratecal por 6 dosis (c/2 meses) después cada 3 meses hasta el día 900

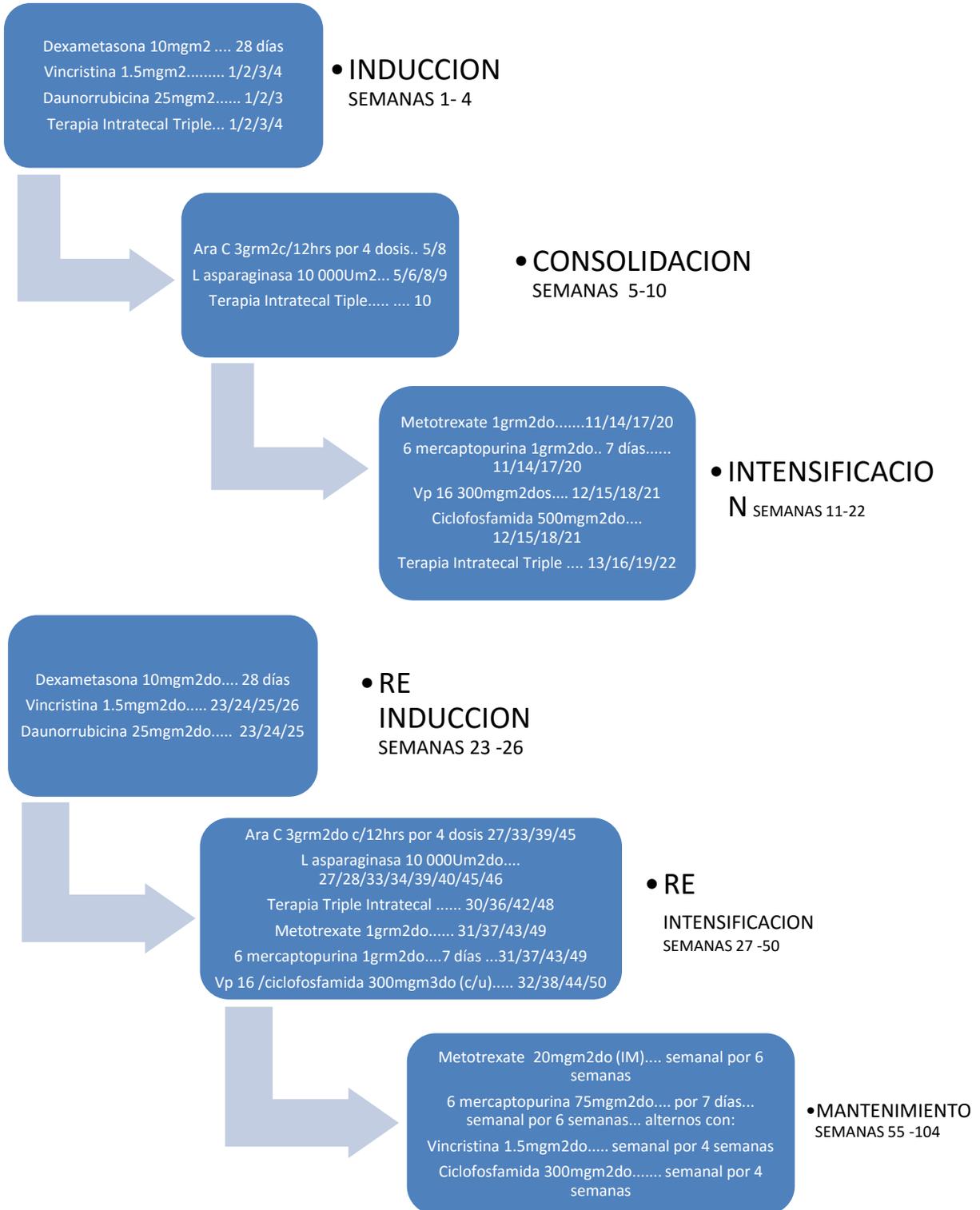
ANEXO 3. PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE ALTO RIESGO



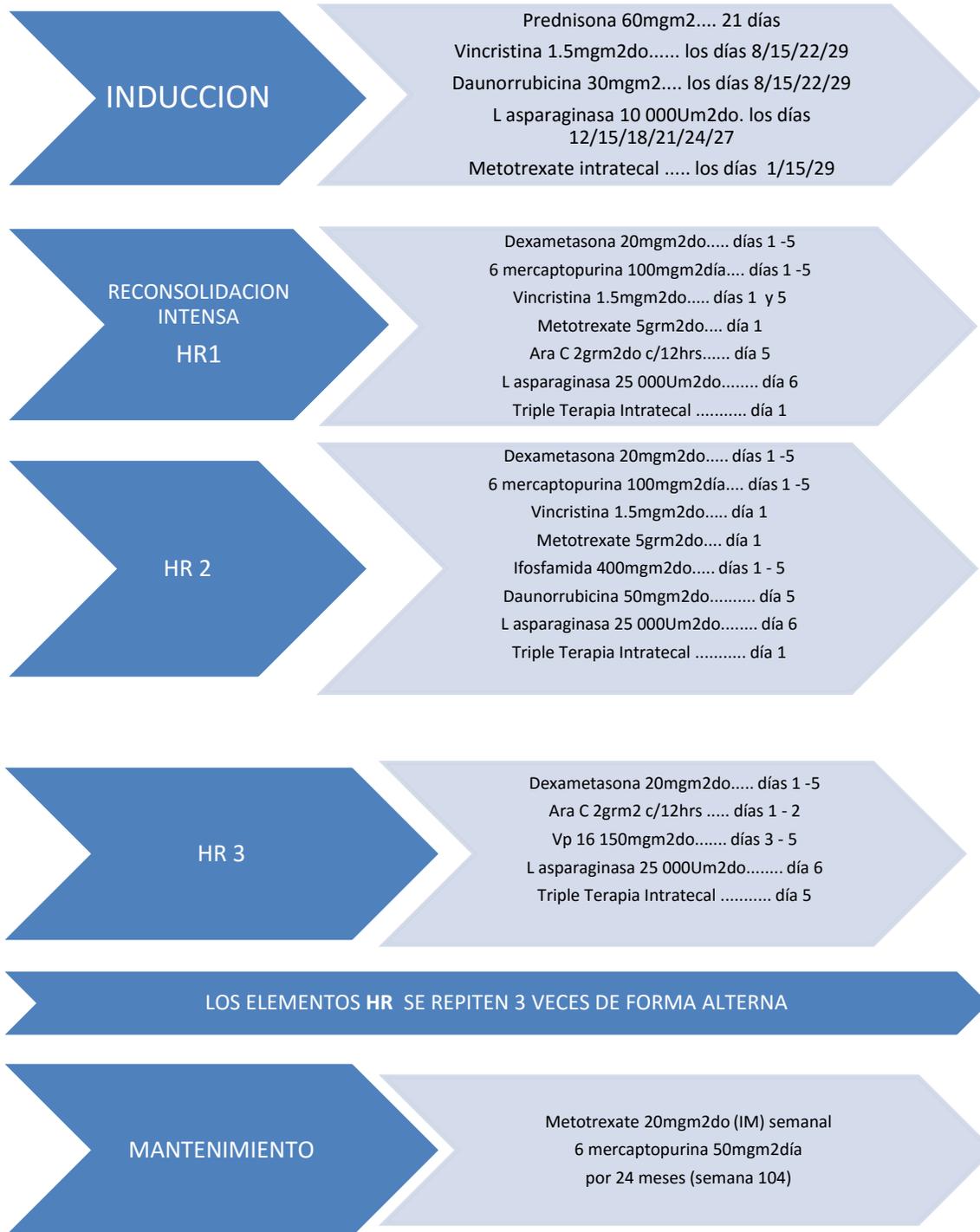
**ANEXO 4. PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLASTICA DE MUY ALTO RIESGO (INTERFAN 99)**

<p align="center">INDUCCION</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Prednisona 60mgm2día del día 0 al 7 (7 días) •Dexametasona 6mgm2día del día 8 al28 (21 días) •Vincristina 1.5mgm2día los días 8/15/22/29 •Daunorrubicina 30mgm2día los días 8/9 •Ara C 75mgm2día del día 8 al 21 (14 días) •L asparaginasa 10 000Um2dosis los días 15/18/22/25/29/33/36/40 •Terapia triple intratecal los días 1/8/22/29
<p align="center">FASE MARAM</p>	<ul style="list-style-type: none"> •6 mercaptopurina 25mgm2día del día 1 a 14 (14 días) •Metotrexate 5grm2dosis los días 1/8 •Triple terapia intratecal los días 2/9 •Ara C 3grm2dosis c/12hrs los días 15/16/22/23 (4 días) •L asparaginasa 10 000Um2día los días 16/23
<p align="center">FASE OCTADD</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Dexametasona 6mgm2día los días 1 a 14 (14 días) •6 mercaptopurina 25mgm2día los días 1 a 28 (28 días) •Vincristina 1.5mgm2día los días 1/8/15/22 •Daunorrubicina 30mgm2día los días 1/8/15/22 •Ara C 75mgm2dosis los días 2a 5, 9 a 12, 16 a 19 y 23 a 26 •Terapia triple intratecal los días 1/15 •6 mercaptopurina 25mgm2día los días 36 a 49 (14 días) •Ara C 75mgm2día los días 37 a 40 y 45 a 48 •Ciclofosfamida 500mgm2día los días 36 y 49
<p align="center">FASE VIMARAM</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Vincristina 1.5mgm2día los días 1/8/15/22 •6 mercaptopurina 25mgm2día los días 1 a 14 (14 días) •Metotrexate 5grm2día los días 1/8 •Terapia triple intratecal los días 2/9 •Ara C 3grm2dosis c/12hrs los días 15/16/22/23 •L asparaginasa 10 000Um2dosis los días 16/23
<p align="center">FASE DE MANTENIMIENTO 1 3 ciclos de 14 semanas</p>	<ul style="list-style-type: none"> •6 mercaptopurina 50mgm2día por 14 semanas (continuo) •Metotrexate 20mgm2dosis, una vez a la semana por 14 semanas (continuo) •Dexametasona 6mgm2día los días 1 a 14 (14 días) •Vincristina 1.5mgm2día día 1 de la semana 1 y 2 •Terapia triple intratecal día 1 de la primera y segunda semana de cada ciclo •Vp 16 120mgm2día primer día de semana 8 y 9 •Ara C 1grm2día el día 1 de semanas 8 y 9
<p align="center">FASE DE MANTENIMIENTO 2</p>	<ul style="list-style-type: none"> •6 mercaptopurina 50mgm2día hasta completar 104 semanas totales de tratamiento •Metotrexate 20mgm2dosis semanal hasta completar 104 semanas totales de tratamiento

ANEXO 5. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA CON RECAIDA AISLADA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (POG 96)



ANEXO 6. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA CON RECAIDA A MEDULA OSEA (BFM 90)



ANEXO 7. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA CON RECAIDA COMBINADA (CLOFARABINA)

CLOFARABINA

- 3 ciclos (cada 21 días) por 5 días cada ciclo
- 40mgm²dosis en infusión de 2 a 3hr
- Premedicada con prednisona a 0.5mgm²día por 3 días

ETOPOSIDO

- 100mgm²día
- Infusión de 2hr

CICLOFOSFAMIDA

- 440mgm²día
- Infusión de 1hr
- Al finalizar el esquema. Estimulador de colonias de granulocitos a 5mcgkgdía hasta contar con más de 500 Luecocitos totales

BIBLIOGRAFIA

1. Coiffier B, Altman 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;26:2767-2778
2. Cairo M, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3-11
3. Howard S, Jones D, Pui C. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1844-54.
4. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149:578-86.
5. Elena G, Cedola A, Ramos A. Guia para el manejo clínico del síndrome de lisis tumoral agudo. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):77-82
6. Baldree LA, Stapleton FB. Uric acid metabolism in children. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:391-418.
7. Fathallah-Shaykh S, Cramer M. Uric acid and the kidney. *Pediatr Nephrol* 2013; Jul 4. [Epub ahead of print]
8. Davidson MB, Thakkar S, Hix JK. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med* 2004;116(8):546-554
9. Wechsler DS, Kastan MB, Fivush BA. Resolution of nephrocalcinosis associated with tumor lysis syndrome. *Pediatric Hematology and Oncology* 1994;11:115-118.
10. Umpaichitra V, Bastian W, Castells S. Hypocalcemia in children: pathogenesis and management. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40(6):305-312.
11. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high grade non Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993;94:133-9
12. Wossmann W, Schrappe M, Meyer U. 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.
13. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M. 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 Lymph* 2003;44:77-83.
 14. Tosi P, Barosi G, Lazarro C. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica* 2008;93(12): 1877-1885
 15. Zonfrillo M. Management of pediatric tumor lysis syndrome in the emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:497-504.
 16. Askenazi D. Evaluation and management of critically ill children with acute kidney injury. *Current Opinion in Pediatrics* 2011;23:201–207
 17. Andreoli S. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009;24:253-263.
 18. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure- definition outcomes measures, animal models, fluid therapy and information Technology needs. *Crit Care* 2004;8:R204-R212.
 19. Akan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn K, Jefferson L, Goldstein S. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-1035.
 20. Devarajan P. Emerging biomarkers of AKI. *Contrib Nephrol* 2007;156:203–312
 21. Goldstein SL, Currier H, Graf C, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001;107:1309–1312
 22. Payen D, Cornélie de Pont D, Sakr Y, Pies C, Reinhart K, Vincent J. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Critical Care* 2008, 12:R74

23. Sutherland S, Zappitelli M, Alexander S, et al. Fluid Overload and Mortality in Children Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:316-325.
24. Perry Wilson F, Berns J. Onco-Nephrology: tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: published ahead of print. Available www.cjasn.org
25. Pui C. Rasburicase: a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:433-452.
26. Jeha S, Kantarjian, Irwin D, et al. Efficacy of rasburicase, a recombinant urate oxidase, in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005;19:34-38.
27. Will A, Tholouli E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2011;154:3-13.
28. Roberts Kenneth. Hyperkalemia. *Pediatrics in Rev* 1996;17;106
29. Voyer L, Alvarado C. Hiperkalemia, diagnostico y tratamiento, *Archivos argentinos de pediatria* , 2000, 98 (5): 337.
30. Jhones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: Pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995, 9: 206-212.
31. Jospe, N, Forbes, G, fluids and electrolytes – clinical aspects, *Pediatrics in Review*, 1996, 17; 395