



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

CLASIFICACIÓN DE RIESGO DEL SÍNDROME DE LISIS
TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

ELSI YUNERITH BAUTISTA GARCÍA

TUTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ GABRIEL PEÑALOZA GONZALEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

Ciudad Universitaria, CD. MX. Agosto 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título de tesis: CLASIFICACIÓN DE RIESGO DEL SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Número de registro: HJM 212/21-R



Dra. Elsi Yunerith Bautista García

TESISTA



Dr. José Gabriel Peñaloza González

DIRECTOR CLÍNICO DE TESIS



Dr. Adolfo López Ornelas

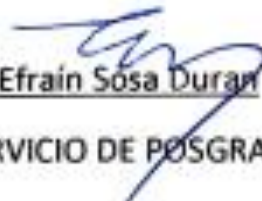
DIRECTOR/RA METODOLÓGICO DE TESIS



Dra. Dra. Erika Gómez Zamora

SUBDIRECTOR/A DE ENSEÑANZA

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO



Dr. Erik Efraín Sosa Durán

JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO.

DEDICATORIA:

A mi corazón que con su frase: “Se perdió una batalla, no la guerra” me impulsó a continuar con mi sueño de ser pediatra. Gracias por ser la luz y el abrazo de nuestras vidas. Te amo.

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	- 5 -
II.	ANTECEDENTES	- 6 -
III.	MARCO TEÓRICO	- 7 -
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	- 22 -
V.	JUSTIFICACIÓN.....	- 23 -
VI.	HIPÓTESIS	- 24 -
VII.	OBJETIVOS.....	- 25 -
VIII.	MATERIAL Y MÉTODOS	- 26 -
IX.	PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	- 28 -
X.	DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	- 29 -
XI.	RESULTADOS	- 30 -
XII.	DISCUSIÓN.....	- 33 -
XIII.	CONCLUSIÓN	- 34 -
XIV.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	- 35 -
XV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	- 36 -

I. RESUMEN

Antecedentes. En México, el cáncer es un problema prioritario de salud pública por su incidencia y alta tasa de mortalidad. Las estimaciones recientes señalan que anualmente se diagnostican de 2600 a 3120 casos de cáncer en menores de 18 años, siendo el primer lugar como causa de mortalidad en niños de cinco a 14 años de edad. Se ha reportado que el 25% de estos casos de cáncer se deben a leucemia linfoblástica aguda (LLA).^[17]

La población de pacientes con leucemia linfoblástica aguda del Hospital Juárez de México posee características que la hacen distinta a la población general de pacientes con esta neoplasia reportados en el mundo; dentro de estas características se encuentran la mayor proporción de adolescentes, la mayor proporción de pacientes del sexo femenino, la tasa incrementada traslocaciones de mal pronóstico y el mayor tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo. Dado que para el desarrollo de síndrome de lisis tumoral intervienen factores como la cuenta leucocitaria y la tasa de filtración glomerular, y de que éstos están influenciados por el tiempo, en una población de pacientes con leucemia linfoblástica aguda en la cual el tiempo de diagnóstico está incrementado, es esperable encontrar una mayor tasa de pacientes que debutan con síndrome de lisis tumoral.

Pregunta de investigación ¿Cómo beneficia la correlación de la clasificación de lisis tumoral con el manejo profiláctico de esta urgencia al iniciar el tratamiento citostático?

Justificación. El realizar este estudio permitirá conocer la frecuencia con la que se presenta esta urgencia oncológica, valoraremos si se están llevando las medidas terapéuticas adecuadas y servirá de fundamento para establecer estrategias que tengan por objetivo la atención adecuada y oportuna de este grupo de pacientes.

Objetivo. Conocer la asociación entre la clasificación y el tratamiento profiláctico que se otorgó a los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en su primera sesión de quimioterapia.

Métodos. Estudio observacional, descriptivo, y retrospectivo, se realizará a la población con el diagnóstico de Leucemia linfoblástica Aguda del servicio de Oncología pediátrica del Hospital Juárez de México de enero de 2017 a diciembre de 2021.

II. ANTECEDENTES

Cada año se diagnostica un nuevo caso de cáncer por cada 7,000 niños menores de 15 años de edad. La leucemia es la neoplasia maligna más frecuente en niños y constituye la tercera parte de todos los casos del cáncer infantil. Aproximadamente tres cuartas partes de todos los casos de leucemia en niños corresponden a la leucemia linfoblástica aguda, estimándose en 200,000 el número de casos nuevos por año en todo el mundo para este tipo de leucemia.^[11]

La leucemia linfoblástica aguda conforma el 25% de los casos de cáncer en pediatría por sí sola. A escala mundial, su incidencia se ha calculado entre 20 y 35 casos por cada millón de habitantes por año, sin embargo, la incidencia encontrada en México es mayor, para donde se reporta una ocurrencia de 49.5 casos nuevos por millón de habitantes por año.^[3]

El cáncer en México juega uno de los papeles protagónicos dentro de los problemas de salud pública debido a su alta incidencia y a su alta tasa de mortalidad. Las estimaciones recientes señalan que anualmente se diagnostican entre 2,600 y 3,120 casos nuevos de cáncer en menores de 18 años, siendo consecuentemente la primera causa de mortalidad en niños de 5 a 14 años de edad. Se ha reportado que hasta el 25% de estos decesos se deben a la leucemia linfoblástica aguda, considerando como tales, tanto los causados por la progresión de la enfermedad misma, como los relacionados a las complicaciones de su tratamiento.^[17]

Las leucemias linfoblásticas agudas en pediatría son fenotípicamente y genéticamente heterogéneas, y su etiología no ha sido completamente determinada. Aunque se sabe que las alteraciones genéticas constituyen la base de la etiología de la leucemia linfoblástica aguda, se ha demostrado que no son suficientes para el desarrollo de la neoplasia; aparentemente son necesarias alteraciones adicionales, como las modificaciones epigenéticas, para que una clona de linfoblastos pierda la capacidad de autorregulación del ciclo celular y prolifere de manera descontrolada, invadiendo tejidos sanos y causando una perturbación tanto de su anatomía como de su función normal.^[2]

III. MARCO TEÓRICO

1) LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

a) Generalidades

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia maligna originada en el tejido hematopoyético de la médula ósea, a partir de un progenitor de linfocitos B o T (linfoblasto) que pierde la capacidad de autorregulación de su ciclo celular y en consecuencia prolifera de manera desordenada alterando la hematopoyesis normal, teniendo también la capacidad de infiltrar otros tejidos del organismo, dentro de los que destacan el hígado, los ganglios linfáticos, el bazo, los testículos y el sistema nervioso central, causando cambios significativos en su estructura y funciones normales. [2]

La leucemia linfoblástica aguda puede subdividirse en dos estirpes celulares, de linfocitos B o de linfocitos T, dependiendo del perfil de expresión génica de la célula inmadura que dio origen a la clona leucémica. El 85% de los casos de leucemia linfoblástica aguda se agrupan dentro del subtipo B. [2]

Las leucemias agudas constituyen las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica. A pesar de que el cáncer que se presenta en menores de 18 años conforma únicamente alrededor del 1% de todos los casos nuevos de cáncer en una población, los mejores resultados del tratamiento se observan en este grupo etario. [1]

b) Epidemiología

La máxima incidencia de la leucemia linfoblástica aguda tiene lugar entre los 2 y los 5 años de edad, aunque se ha demostrado que este pico presenta una variación geográfica. La incidencia es mayor en hombres que en mujeres, y esta diferencia alcanza su máxima proporción al llegar a la pubertad. La preponderancia masculina es más evidente en el subgrupo de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T. Otro dato destacable es que, en Estados Unidos, la leucemia linfoblástica aguda es más común en niños blancos que en niños negros, atribuyéndose este fenómeno a diferencias multifactoriales. [11]

Se han observado discrepancias regionales en la proporción de subgrupos de leucemia linfoblástica aguda que certifican la variación geográfica en su biología. Para precisar más este aspecto, parece haber una incidencia más baja de la leucemia linfoblástica aguda común, y una mayor de casos de fenotipo de células T, en países de bajos ingresos. ^[11]

Se han logrado grandes avances en el tratamiento de la LLA, alcanzándose una tasa de curación de hasta el 90%, a diferencia del 10% que se lograba hace 50 años. ^[2]

Históricamente el nadir en la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda ha aparecido en distintas épocas en países diferentes, correspondiendo a los periodos del inicio de la industrialización. En Gran Bretaña se presentó en los años 20, en Estados Unidos en los años 40 y en Japón en los años 60. ^[11]

c) Etiopatogenia

Si bien los procesos fisiopatológicos que dan origen a la leucemia linfoblástica aguda se desconocen para la mayoría de los pacientes, se han logrado identificar distintos factores de riesgo que pudieran ser los desencadenantes en la génesis de la leucemia de algunos pacientes; dentro de ellos sobresalen la radiación ionizante, la exposición a productos derivados del benceno, la trisomía 21, el síndrome de Bloom y la anemia de Fanconi. Cabe aclarar que, si bien estos factores de riesgo están ausentes en la gran mayoría de los pacientes con leucemia, han permitido esclarecer probables vías patogénicas para esta neoplasia. ^[1]

Distintos trabajos apoyan la hipótesis de que los primeros cambios génicos (o epigénicos) que son piezas clave para la transformación maligna de los linfoblastos, tienen lugar en los primeros meses de la vida extrauterina, o más aún, en el período fetal. Sean cuales fueren las rutas de transformación que atraviesa un linfoblasto para considerarse maligno, en el momento de la presentación clínica, los genomas de las leucemias cuentan con un promedio de alrededor de 20 mutaciones en genes supresores tumorales y/o proto-oncogenes. ^[12]

d) Cuadro clínico

Los síntomas y signos que constituyen las manifestaciones clínicas de la leucemia se pueden dividir en:

- i) Sistémicos: fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso (afectando de un 30 a un 60% de los pacientes al momento de establecerse la sospecha diagnóstica).
- ii) Hematológicos: palidez, astenia, adinamia, taquicardia, disnea, insuficiencia cardíaca, infecciones, úlceras orales, petequias, púrpura, sangrado de mucosas y hemorragias internas.
- iii) Secundarios a infiltración: adenomegalias, esplenomegalia y hepatomegalia; en caso de afectación del sistema nervioso central se pueden presentar cefalea, vómito matutino, papiledema, parálisis de nervios craneales, síndrome hipotalámico, diabetes insípida y crisis convulsivas. ^[3]

Si bien cada una de las manifestaciones clínicas por separado gozan de una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la leucemia, las combinaciones de varias de éstas permiten formular la sospecha clínica. El diagnóstico incidental de probable leucemia en un paciente, por ejemplo, tras realizarle una biometría hemática por otro motivo, es una presentación excepcionalmente rara.

e) Diagnóstico

En la biometría hemática es frecuente encontrar bicitopenia asociada a leucocitosis. Tanto las cifras de hemoglobina, como de plaquetas y leucocitos, son muy variables al momento de la presentación clínica. Los blastos se identifican frecuentemente en los extendidos de sangre periférica. En cuanto a la química sanguínea, se hallan valores anormalmente altos de ácido úrico, creatinina, potasio, fósforo y deshidrogenasa láctica, y bajos de calcio, en caso de una lisis blástica significativa; sin embargo, no es inusual encontrarla sin alteraciones. En la telerradiografía de tórax se llega a observar un ensanchamiento del mediastino superior hasta en el 30% de los pacientes. ^[3]

El diagnóstico se establece mediante la lectura del extendido de la médula ósea obtenido mediante aspirado. Usualmente las células nucleadas normales están remplazadas por 80 a

100% de blastos. Si bien se debe sospechar el diagnóstico con una cuenta mayor a 5% de éstos, la mayoría de los centros oncológicos concuerdan en que un 25% de blastos establece el diagnóstico inequívoco de leucemia linfoblástica aguda, con algunas excepciones, como en el caso de la presencia del cromosoma Philadelphia, en donde se aceptan cifras significativamente menores de blastos como diagnósticas. [3]

Se realiza también la determinación del inmunofenotipo, la identificación o no de blastos en el líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar, así como el análisis citogenético, todo esto con el objetivo de establecer el grupo de riesgo al que pertenece el paciente y definir el protocolo de tratamiento al que será incorporado. [3]

f) Clasificación en grupos de riesgo

La cuenta inicial de leucocitos, la edad del paciente al diagnóstico, el sexo, la raza, las alteraciones genéticas, el inmunofenotipo, la enfermedad extramedular, la respuesta al tratamiento citostático y el estado nutricional, son elementos que tienen mayor o menor valor pronóstico, por lo que son empleados por los distintos protocolos de tratamiento para establecer grupos de riesgo. [13]

Grosso modo, una cuenta de leucocitos $>50,000$ por mm^3 , una edad menor a 1 año o mayor a 10 años, el sexo masculino, ser de raza negra o hispana, ciertas translocaciones como t(9;22), t(1;19) y t(4;11), el inmunofenotipo T o la expresión de marcadores de la leucemia mieloide, la infiltración al sistema nervioso central o a los testículos, la disminución significativa de los blastos circulantes después del tratamiento con corticoesteroides, o la disminución significativa de los blastos de la médula ósea tras un periodo de manejo con quimioterapia combinada, y la desnutrición grave, son todos ellos considerados como de mal pronóstico. [13]

La cuenta inicial de leucocitos, la edad del paciente al diagnóstico, el sexo, la raza, las alteraciones genéticas, el inmunofenotipo, la enfermedad extramedular, la respuesta al tratamiento citostático y el estado nutricional, son elementos que tienen mayor o menor valor pronóstico, por lo que son empleados por los distintos protocolos de tratamiento para establecer grupos de riesgo. [13]

g) Deshidrogenasa Láctica

Lactato deshidrogenasa (DHL) es un heterotetramero que se presenta en 5 isoformas (M4, M3H1, M2H2, M1H3 y H4). Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), así como de su forma reducida. ^[19]

¿Por qué se eleva el lactato deshidrogenasa en el cáncer?

En muchas células neoplásicas, el metabolismo se desplaza hacia una captación elevada de glucosa y una mayor producción de lactato independientemente de la disponibilidad de oxígeno. Este fenómeno se conoce como el efecto Warburg, y es uno de los procesos fundamentales de recableado metabólico que se produce durante la transformación maligna. ^[20]

Esto ocurre debido a la dependencia de las células cancerosas en los múltiples metabolitos de la glucosa que participan en la síntesis de ácidos nucleicos, ácidos grasos, y lactato para promover la señalización intracelular, la angiogénesis y el crecimiento tumoral neto. ^[20]

Se estima que las células tumorales utilizan hasta 30 veces más glucosa que las células normales y producen hasta 40 veces más ácido láctico, independientemente del suministro de oxígeno. ^[20]

La DHL elevada está bien establecida como un biomarcador de mal pronóstico en muchos cánceres y está directamente relacionada con un mayor índice de crecimiento tumoral y proliferación, mantenimiento, metástasis y supervivencia del tumor. ^[20]

La DHL elevada transmite un pobre pronóstico no sólo porque es una enzima clave involucrada en el metabolismo del cáncer, sino también porque altera el microambiente tumoral en neoplasias hematológicas y sólidas, permitiendo que las células tumorales supriman y evadan el sistema inmunitario. ^[20]

La expresión de DHL tipo A (DHL-A) está regulada positivamente por las oncoproteínas de factor inducido por hipoxia (HIF-1 α) y c-Myc, que son factores de transcripción clave que se unen directamente a sitios promotores de DHL-A. La hipoxia dentro de las células tumorales y en el microambiente marcan la señalización para la activación de la oncoproteína HIF-1 α , que a su vez regula al alza los transportadores de glucosa GLUT-1 y GLUT-3 para aumentar la concentración de glucosa dentro de las células tumorales. [20]

C-Myc juega un papel en la reproducción celular, apoptosis y transformación a través de múltiples mecanismos. En las células cancerosas hipóxicas, HIF-1 α y c-Myc también activan fuertemente la piruvato deshidrogenasa quinasa 1, que fosforila la piruvato deshidrogenasa y bloquea la conversión de piruvato a acetil-CoA. Al inhibir la oxidación mitocondrial del piruvato bajo condiciones hipóxicas, el piruvato se metaboliza preferentemente a lactato por DHL-A. [20]

h) Tratamiento

Debido a que los pacientes de alto y muy alto riesgo tienen menores posibilidades de una remisión de la enfermedad a largo plazo, se les administra un tratamiento más intensivo y, posiblemente, más tóxico. [14]

Los protocolos de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda dividen la terapia en tres a cinco elementos principales de tratamiento: inducción a la remisión, terapia preventiva del sistema nervioso central/consolidación, mantenimiento provisional, intensificación retardada y terapia de mantenimiento. La terapia más intensa se administra dentro de los primeros 6 meses a 1 año, generalmente de un total de 2 a 3 años de tratamiento. En general consiste en una administración secuencial de quimioterapia combinada, tanto sistémica como intratecal, con dosis limitadas por las reacciones adversas, destacando, principalmente, la supresión de la hematopoyesis. [13]

Hasta el 98% de los pacientes alcanzan la remisión de la enfermedad durante la primera etapa del tratamiento (inducción), y alrededor del 80% de los pacientes están vivos sin

datos de enfermedad a los 5 años de haber sido diagnosticados. Cabe destacar, que hasta el 5% de los niños mueren debido a complicaciones asociadas con el tratamiento.^[16]

2) SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

a) Generalidades

El síndrome de lisis tumoral (SLT) fue descrito por Bedrna y Polcák en 1929, pero hasta la década de los 80 se describió el síndrome clínico y analítico que ocurría en pacientes con linfoma de Burkitt. ^[11]

Es una emergencia oncológica causada por la lisis masiva de células tumorales con la liberación de grandes cantidades de potasio, fosfato y ácidos nucleicos a la circulación sistémica, ya sea espontáneamente o después del inicio de la quimioterapia citotóxica. También se ha descrito con el uso terapéutico de anticuerpos monoclonales (anti-CD20), posterior a la administración de radiación ionizante, embolización, ablación con radiofrecuencia, interferón y trasplante de células madre hematopoyéticas. ^[18]

La liberación de grandes cantidades de potasio, fósforo y ácidos nucleicos supera la homeostasis como resultado del desequilibrio hidroelectrolítico con hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia.^[11]

Estos trastornos metabólicos aumentan el riesgo de complicaciones graves, incluida la lesión renal aguda (IRA), arritmias cardíacas, crisis convulsivas, e incluso la muerte. ^[11]

Ocurre con mayor frecuencia en niños con leucemia aguda y linfoma no Hodgkin. Su mortalidad varía entre 29 y 79%. Cuando se reconoce temprano y se actúa de forma oportuna, la mortalidad se reduce de manera significativa. ^[11]

b) Fisiopatología

Cuando las células malignas se lisan espontáneamente o como consecuencia de la quimioterapia citotóxica, libera cantidades masivas de contenido intracelular (potasio, fosfato y ácidos nucleicos que pueden metabolizarse a ácido úrico) a la circulación sistémica. Las consecuencias metabólicas incluyen hiperpotasemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia secundaria, y lesión renal aguda.^[15]

El catabolismo de los ácidos nucleicos a ácido úrico conduce a hiperuricemia, y el marcado aumento de la excreción de ácido úrico puede provocar la precipitación de ácido úrico en los túbulos renales y también puede inducir vasoconstricción renal, alteración de la autorregulación, disminución del flujo sanguíneo renal e inflamación resultando en una lesión renal aguda. La hiperfosfatemia con depósito de fosfato cálcico en los túbulos renales también puede causar daño renal agudo y en el sistema de conducción cardíaca puede resultar en arritmias.^[15]

Hiperuricemia:

Es una consecuencia del catabolismo de los ácidos nucleicos purínicos a hipoxantina y xantina, y luego al ácido úrico a través de la enzima xantina oxidasa. El ácido úrico es poco soluble en agua, particularmente en el ambiente generalmente ácido en los túbulos distales y el sistema colector del riñón. La sobreproducción y la sobre-excreción de ácido úrico en el síndrome de lisis tumoral pueden producir precipitación y depósito de cristales en los túbulos renales y nefropatía aguda por ácido úrico.^[18]

La principal fuente de excreción del ácido úrico es renal, y cuando la capacidad excretora es superada acontece la hiperuricemia.^[18]

Con el desarrollo de agentes hipouricemiantes eficaces, alopurinol y especialmente rasburicasa, la hiperuricemia ya no es la principal complicación metabólica asociada con el SLT.^[18]

Esta precipitación de cristales de ácido úrico provoca insuficiencia renal por uropatía obstructiva, lo que agrava aún más la lisis tumoral.^[18]

Hiperfosfatemia:

La concentración de fósforo en las células malignas es hasta cuatro veces mayor que en las células normales. Por lo tanto, la degradación rápida del tumor a menudo conduce a hiperfosfatemia, que puede causar hipocalcemia secundaria, lo que lleva a tetania o convulsiones. Cuando la concentración de calcio multiplicada por la concentración de fosfato (el producto de fosfato de calcio) supera los 60 mg/dL, existe un mayor riesgo de precipitación de fosfato de calcio en los túbulos renales. ^[18]

Hiperkalemia:

Las manifestaciones clínicas en la hiperkalemia se relacionan a las alteraciones que ocurren en la excitabilidad eléctrica de las membranas celulares. Así, las manifestaciones cardiacas pueden incluir arritmias, taquicardia supraventricular, bloqueo nodal auriculoventricular. Se manifiesta en el EKG por ondas T picudas y P planas; conforme se incrementa la concentración de K se amplían los complejos QRS y se deprime el segmento ST, para finalmente ocurrir fibrilación ventricular o paro cardiaco. ^[18]

Las alteraciones relacionadas al sistema neuromuscular periférico pueden manifestarse clínicamente por parestesias y debilidad muscular en extremidades, hiporreflexia osteotendinosa, parálisis flácida simétrica ascendente e insuficiencia de músculos respiratorios. ^[18]

Hipocalcemia:

La hipocalcemia es secundaria a la hiperfosfatemia, que favorece la precipitación tubular de fosfato de calcio. Como factores coadyuvantes se observan niveles bajos de 1-25 dihidroxivitamina D3 y actividad ineficiente de la enzima renal 1-alfa hidroxilasa. La sintomatología clínica de la hipocalcemia incluye manifestaciones de irritabilidad neuromuscular como parestesias, debilidad muscular, espasmo carpo-pedal, signos de Chvostek y Trousseau, hasta cuadro de tetania y crisis convulsivas, disfunción cardiovascular, particularmente intervalo QTc prolongado al estudio electrocardiográfico, además de arritmias, hipotensión arterial y disfunción ventricular izquierda. ^[11]

Falla renal:

La concentración de fósforo en las células malignas es hasta cuatro veces mayor que en las células normales. Por lo tanto, la degradación rápida del tumor a menudo conduce a hiperfosfatemia, que puede causar hipocalcemia secundaria, lo que lleva a tetania o convulsiones. Cuando la concentración de calcio multiplicada por la concentración de fosfato (el producto de fosfato de calcio) supera los 60 mg/dL, existe un mayor riesgo de precipitación de fosfato de calcio en los túbulos renales. ^[11]

La presencia de acidosis tubular contribuye a perpetuar la lesión renal. El segundo mecanismo es vasoconstricción renal secundario al efecto proinflamatorio, oxidativo y activador del sistema renina-angiotensina así como la producción de citocinas, factor de necrosis tumoral (FNT) alfa, además de los efectos antiangiogénicos que actúan sobre el lecho vascular renal, lo que conduce a una nefropatía vasomotora y por último a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con su expresión final y de más riesgo: falla orgánica múltiple. ^[11]

c) Estratificación del riesgo

Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con tumores que tienen una alta tasa de proliferación y una gran masa tumoral. En los niños, estos tumores son predominantemente hematológicos. En Europa 2 estudios multicéntricos informaron una incidencia de SLT del 4,4% en el linfoma no Hodgkin y 8,4% en linfoma de Burkitt y LLA. ^[15]

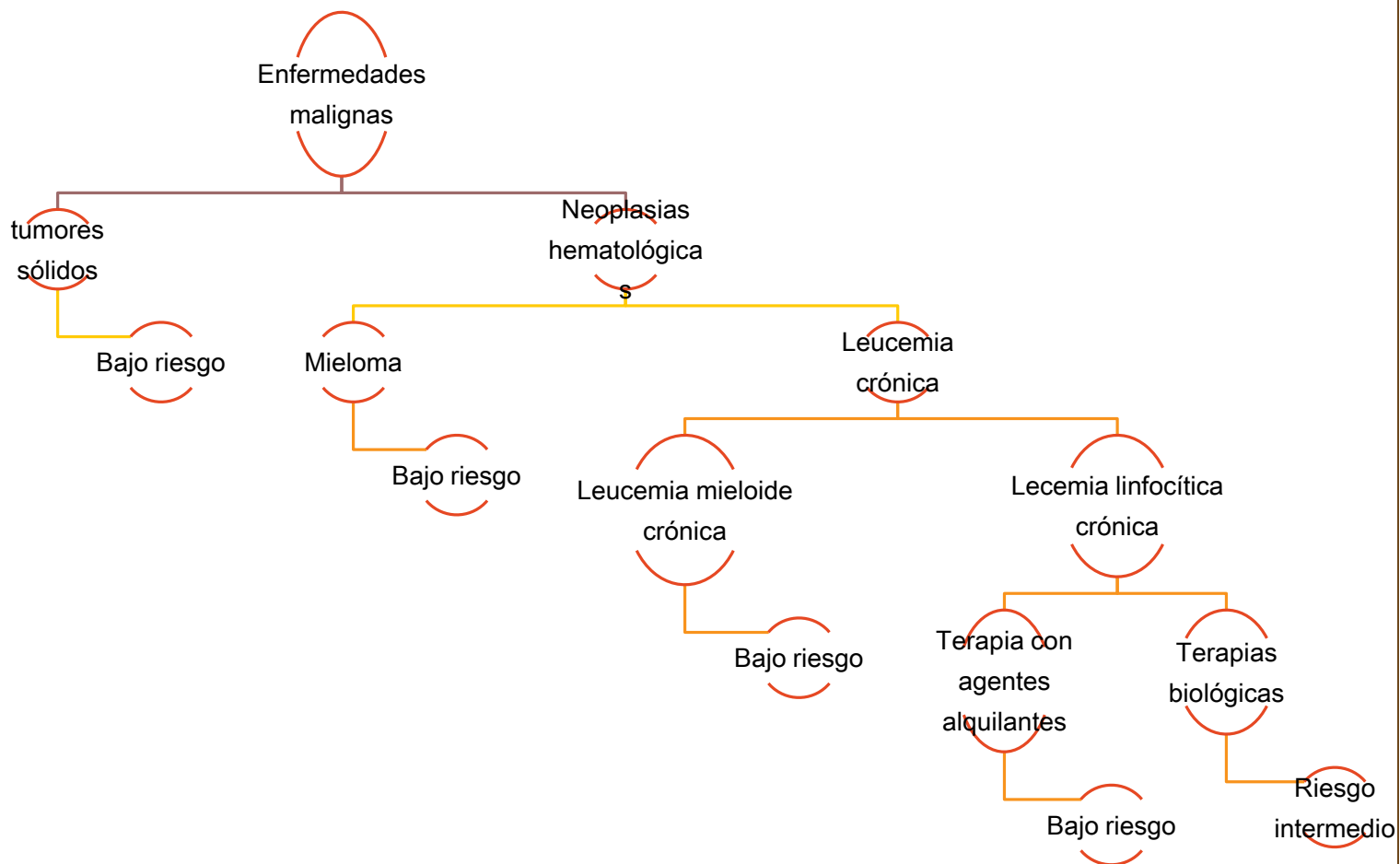
Los factores de riesgo de SLT incluyen edad, tipo de malignidad, carga tumoral (estadio/DHL), glóbulos blancos (WBC) y si la función renal está comprometida. ^[12]

En 2008, un panel internacional de expertos en pediatría y oncología de adultos, así como expertos en fisiopatología, profilaxis y tratamiento del síndrome de lisis tumoral, se reunieron en un esfuerzo por desarrollar un sistema integral de estratificación de riesgos SLT. Este panel desarrolló un modelo final de riesgo bajo, intermedio y alto. ^[15]

La enfermedad de bajo riesgo (BR) se definió como un riesgo del menos del 1% de desarrollar SLT, riesgo intermedio (RI) se definió como un riesgo de aproximadamente 1 a 5% de desarrollar SLT y enfermedad de alto riesgo (AR) se definió como un riesgo de más del 5% de desarrollar SLT. ^[12]

Los tumores sólidos son generalmente enfermedades de bajo riesgo (BR), a menos que el tumor sea voluminoso y sensible a la quimioterapia, como neuroblastoma o tumores de células germinales, entonces se considerará de riesgo intermedio (RI). ^[12]

La clasificación de la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoblástica aguda depende de los recuentos de leucocitos (WBC) y niveles de lactato deshidrogenasa (LDH). La leucemia de Burkitt siempre se clasifica como una enfermedad de alto riesgo (AR). ^[15]



La mayoría de los tumores sólidos se clasifican como bajo riesgo. Sin embargo, tumores sólidos voluminosos que son sensibles a la quimioterapia, como neuroblastoma, tumores de células germinales y cáncer de pulmón de células pequeñas, se clasificaron como riesgo intermedio. ^[12]

En general, la mayoría de los tumores sólidos tienen un riesgo muy bajo de desarrollar SLT. Los mielomas también fueron clasificados como de bajo riesgo. ^[12]

Se subdividió a las leucemias en dos categorías: leucemias crónicas y agudas:

- Crónicas: Leucemia mieloide crónica está clasificada como bajo riesgo en la clasificación de riesgo actual. También se toma en cuenta el riesgo dependiente de la terapia de SLT en pacientes con leucemia linfocítica crónica, que es clasificada como bajo riesgo cuando se trata exclusivamente con agentes alquilantes, pero se clasificará como riesgo intermedio en presencia de leucocitos elevados ($\geq 50 \times 10^9/l$) y/o que fueron tratados con terapias dirigidas y/o biológicas (fludarabine/rituximab).
- Agudas: Las leucemias agudas se dividieron en tres categorías: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y linfoma de Burkitt. El riesgo de presentar síndrome de lisis tumoral se evaluó en cada una de estas categorías, basándose en el recuento de leucocitos y niveles de LDH, ya que ambos factores se correlacionan con el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Este fue el primer sistema de clasificación de riesgo que tiene en cuenta todas estas variables para todo tipo de leucemia. Específicamente en leucemia mieloide aguda se clasificó en alto, intermedio o bajo riesgo dependiendo del recuento de leucocitos y niveles de LDH. Leucemia linfoblástica aguda tipo B siempre se consideró de alto riesgo. ^[12]

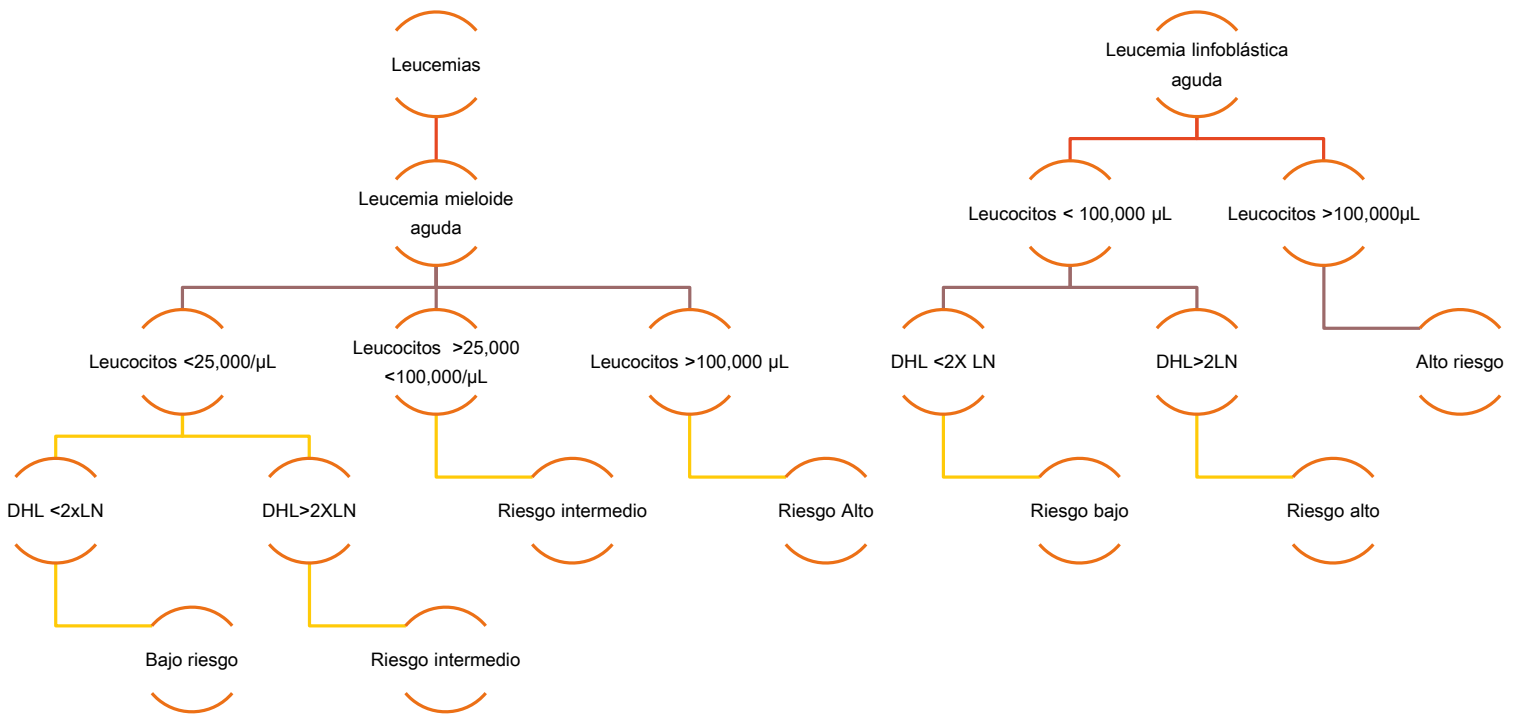
El panel clasificó al linfoma de Hodgkin, linfocitos pequeños, foliculares, zona marginal de células B, tejido linfóide asociado a mucosas, célula del manto (variantes no blastoides) y linfoma cutáneo de células T como bajo riesgo. ^[15]

El panel decidió clasificar al linfoma de Burkitt en estadio temprano y linfoma linfoblástico como bajo riesgo, excepto cuando los niveles de LDH fueron dos veces o más por encima del límite superior de lo normal, en cuyo caso estarán en alto riesgo. Linfoma de Burkitt en estadio avanzado y linfomas linfoblásticos siempre se consideraron de alto riesgo. ^[15]

El linfoma anaplásico de células grandes fue un bajo riesgo en niños con enfermedad en estadio I y II y un riesgo intermedio en niños con enfermedad en estadio III o estadio IV. ^[15]

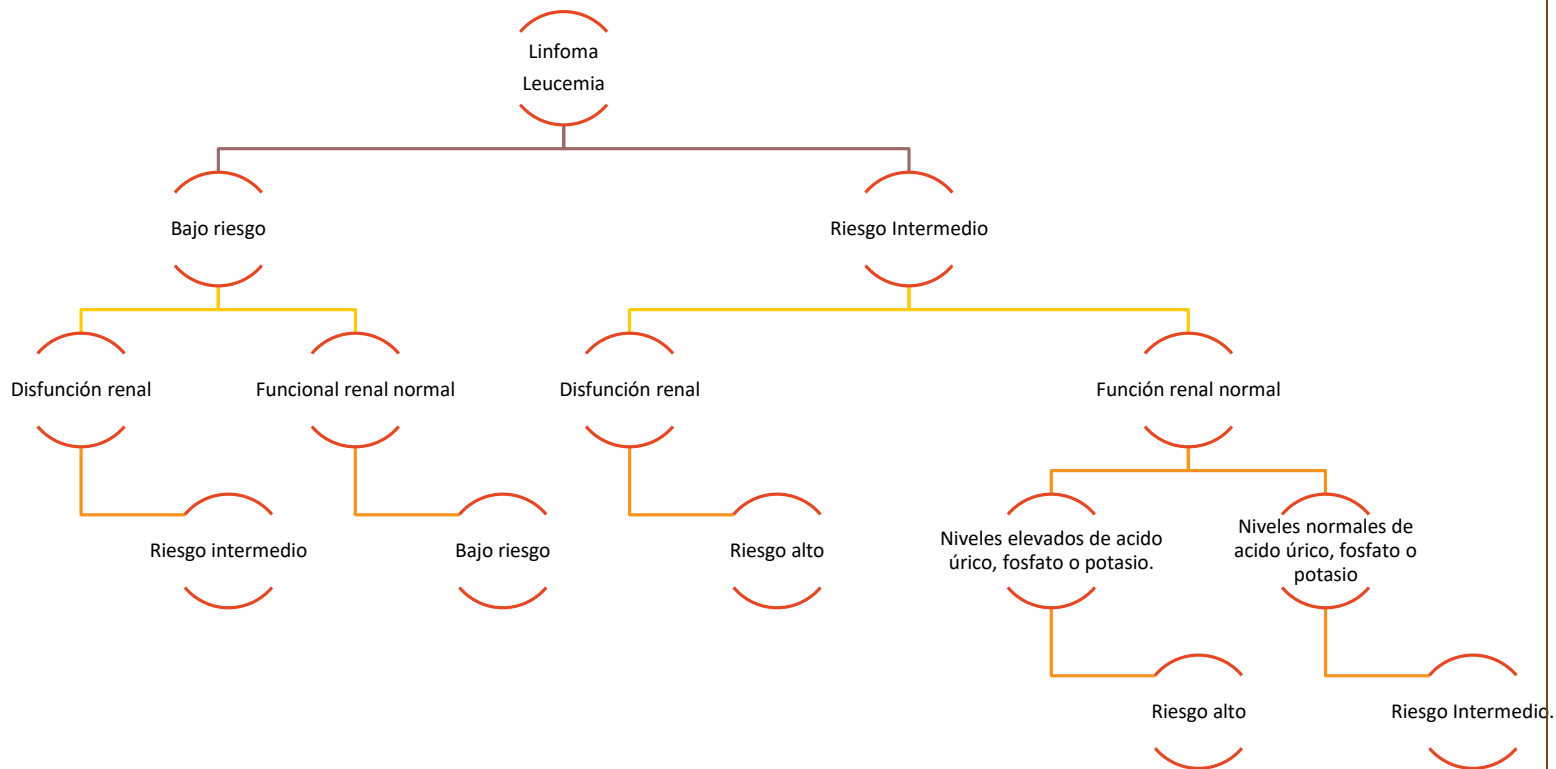
Finalmente, los mielomas fueron clasificados como bajo riesgo. ^[15]

En el siguiente diagrama se simplifica lo antes descrito:



Ajuste del riesgo de SLT en función de la función renal: Varias afecciones renales pueden predisponer a los pacientes a desarrollar síndrome de lisis tumoral, como uremia o hiperuricemia preexistentes, disminución del flujo urinario u orina ácida, deshidratación, oliguria, anuria e insuficiencia renal. [12]

En el sistema de clasificación propuesto, incluyó todos los factores de riesgo individuales descritos anteriormente, más el riesgo renal, para la clasificación final de los pacientes, representados en el siguiente esquema:



El propósito de esta clasificación de riesgo se centra en mantener un alto índice de sospecha, identificando pacientes con mayor riesgo de desarrollar síndrome de lisis tumoral, y utilizar una estrategia profiláctica agresiva para prevenir las manifestaciones clínicas y de laboratorio. [15]

Tenemos entonces que:

El enfoque de tratamiento para los pacientes de bajo riesgo es la observación, hidratación normal y no debe administrar profilaxis para la hiperuricemia, y se tomaran mediciones seriadas de ácido úrico, potasio, fosforo, calcio y creatinina 1 o 2 veces al día. [15]

Si es riesgo intermedio debe ser monitoreado, mayor hidratación administrada y alopurinol sin necesidad de alcalinización, debe someterse a pruebas de laboratorio cada 8-12 horas.

La intervención agresiva es necesaria para personas de alto riesgo, en donde se recomienda también una hidratación vigorosa y el uso de rasburicasa con pruebas de laboratorio cada 4-8 horas. [15]

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la correlación entre la cantidad de Deshidrogenasa láctica al diagnóstico y el pronóstico del paciente durante su manejo en la etapa de inducción a la remisión?

V. JUSTIFICACIÓN

El realizar este estudio permitirá conocer la tasa de mortalidad en la población pediátrica recién diagnosticada con Leucemia Linfoblástica Aguda, lo que nos puede servir de fundamento para establecer estrategias que tengan por objetivo la atención oportuna de este grupo de pacientes.

El síndrome de lisis tumoral es una urgencia oncológica y es fundamental identificar a los pacientes con riesgo de desarrollarla, ya que es una afección potencialmente mortal que ocurre rápidamente y se pueden prevenir.

El síndrome de lisis tumoral requiere un alto índice de sospecha para una intervención temprana y rápida para prevenir y/o tratar cualquier síntoma clínico o de laboratorio, debe considerarse el cribado en todos los niños con enfermedades malignas recién diagnosticadas pues ciertos cánceres, debido a su gran carga tumoral y alta tasa de proliferación ponen a los niños en mayor riesgo.

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.

VI. HIPÓTESIS

H₀: No se correlaciona el incremento de la mortalidad con la cantidad de DHL (>500 U/L) al diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda en los primeros 42 días de tratamiento.

H_A: Si se correlaciona el incremento de la mortalidad con la cantidad de DHL (>500 U/L) al diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda en los primeros 42 días de tratamiento.

VII. OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer la asociación entre la cantidad de DHL y la mortalidad en los pacientes con el diagnóstico inicial de Leucemia Linfoblástica Aguda en su primera sesión de quimioterapia.

Objetivos específicos

- Diagnosticar a los pacientes con síndrome de lisis tumoral de acuerdo a los siguientes criterios:

Definición de laboratorio	Definición clínica
Ácido úrico \geq 8 mg/dl o aumento superior al 25% del basal	Creatinina \geq 1,5 veces el límite normal superior ajustado a la edad
Potasio \geq 6,0 mg/dl o aumento superior al 25% del basal	Arritmias/muerte súbita
Fósforo \geq 6,5 mg/dl o aumento superior al 25% del basal (Convulsiones
	Inestabilidad Neuromuscular
Diagnóstico con dos o más criterios entre los 3 días antes y 7 días posterior a la quimioterapia.	Al menos una manifestación clínica entre los 3 días antes y 7 días posterior a la quimioterapia.

- Conocer la prevalencia del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Juárez de México.
- Determinar de acuerdo a la estratificación de riesgo de desarrollo del síndrome de lisis tumoral el promedio de pacientes que se presenta.
- Conocer la estrategia de profilaxis utilizada de acuerdo al grupo en el que se clasificó al paciente.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Los casos son pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

Población

Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda del servicio de Oncología pediátrica del Hospital Juárez de México de enero de 2017 a diciembre de 2021.

Criterios

1) De inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda
- Edad de 0-16 años
- Que cuentan con expedientes completos

2) De exclusión:

- Pacientes que no tengan registro de laboratorios completos.

3) Criterios de eliminación

- Sin criterios de exclusión.

Tamaño de la muestra

Los registros de los pacientes estudiados se obtienen de las bitácoras de casos nuevos del servicio de Oncología pediátrica, seleccionando los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda. Se consideraron para ser analizados todos los pacientes diagnosticados de manera consecutiva desde enero del 2017 hasta diciembre del 2021, teniendo un promedio de 15 casos nuevos anuales.

Límite de espacio

Archivo clínico del Hospital Juárez de México.

Descripción del estudio

Se revisan los expedientes de los pacientes que hayan sido considerados inicialmente como probables casos; se excluyen o eliminan los casos que no son útiles para los objetivos de este estudio.

Se revisará el apartado de laboratorios con muestras séricas de biometría hemática y química sanguínea en donde sean reportados tanto leucocitos como deshidrogenasa láctica, durante su hospitalización para sesión de quimioterapia.

Entonces se comparará si fueron estratificados de acuerdo a lo siguiente:

- Si presentan leucocitos menor a $100 \times 10^9/L$ y deshidrogenasa láctica < 2 del límite de la normalidad tendrá un riesgo intermedio de presentar lisis tumoral.
- Si presenta leucocitos menor a $100 \times 10^9/L$ y deshidrogenasa láctica > 2 del límite de la normalidad tendrá un riesgo alto de presentar lisis tumoral.
- Si presenta leucocitos mayor a $100 \times 10^9/L$ y deshidrogenasa láctica > 2 del límite de la normalidad tendrá un riesgo alto de presentar lisis tumoral.

Posterior a esta clasificación se examinará en los mismos expedientes la estrategia profiláctica utilizada en cada paciente.

Riesgos de la investigación

Ninguno.

Consideraciones éticas aplicables al estudio

Todos los pacientes integrados al estudio autorizan el acceso a datos personales con fines de investigación y académicos para la formación de recursos humanos.

Los datos allí registrados serán usados de forma confidencial y utilizados con fines científicos, por lo que se hará uso de las iniciales de los nombres de los pacientes con los criterios de inclusión que enmarcarán a este protocolo. Todo esto apegado a las recomendaciones éticas vigentes en materia de salud del IMSS SSA y la declaración de Helsinki.

IX. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez detectados los expedientes en el Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico del Hospital Juárez de México, así como en el archivo del Servicio de Oncología pediátrica, se realizó la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y los datos (variables) se registraron en una hoja de recolección de datos en Microsoft Excel, diseñada para el estudio, para su posterior análisis.

Con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics versión 28.0.1.1 (5) se realizó el análisis de los datos derivados del estudio.

- a) De las variables cuantitativas se analizó la distribución para determinar la prueba estadística a utilizar.
- b) Se realizó una estadística descriptiva de las variables por medio de las frecuencias, medidas de tendencia central (mediana o media según correspondió) y las medidas de dispersión (porcentajes o desviación estándar), así mismo, pruebas de contraste de hipótesis (supervivencia de Kaplan-Meier/Log Rank).

X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría
Deshidrogenasa láctica.	Cuantitativa continua.	Enzima oxidorreductasa que convierte piruvato en lactato.	Enzima oxidorreductasa que convierte piruvato en lactato.	Números con decimales.
Sexo.	Cualitativa nominal dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina.	Condición orgánica masculina o femenina.	Hombre. Mujer.
Edad.	Cuantitativa continua.	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad al momento del diagnóstico.	Años/meses.
Diagnóstico.	Cualitativa nominal dicotómica	Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por signos y síntomas característicos y cuya evolución es más o menos previsible	Leucemia aguda linfoblástica.	Sí. No.

XI. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 148 pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en el Hospital Juárez de México del periodo comprendido de enero de 2011 a diciembre de 2019.

La edad en la cual se diagnosticó la leucemia linfoblástica aguda tuvo una mediana de 7 años y una media de 8 años 1 mes (97 meses); sin embargo, el rango de edades fue desde 1 año (12 meses) hasta los 16 años (192 meses).

Se agruparon también por grupos etarios con el siguiente resultado: en el grupo de lactantes se encontraban 7 pacientes (4.7%), en el grupo de preescolares se encontraban 55 pacientes (37.1%), en el grupo de escolares se encontraban 31 pacientes (20.9%), y en el grupo de adolescentes se encontraban 55 pacientes (37.1%).

De los 148 niños que se sometieron a análisis, 71 fueron mujeres (47.9%) y 77 fueron hombres (52.0%).

La proporción de pacientes con alto riesgo de recaída de leucemia linfoblástica aguda fue mayor que la de pacientes de riesgo estándar, estando clasificados como de alto riesgo 126 pacientes (85.1%), y como de riesgo estándar 22 pacientes (14.8%). Los principales factores por los cuales los pacientes habían sido catalogados como de alto riesgo en nuestra revisión fueron la edad y la cuenta leucocitaria, sin embargo, se encontraron otros con menos frecuencia, dentro de los que se encuentran inmunofenotipo T, expresión aberrante de CD, traslocaciones cromosómicas específicas, infiltración a testículo, infiltración a sistema nervioso central, y falla a la inducción evidenciado por enfermedad mínima residual.

Tabla 1: Distribución por riesgo de leucemia linfoblástica aguda

Riesgo de recaída	Número de casos (%)
Riesgo estándar	22 (14.8%)
Alto riesgo	126 (85.1%)
Total	148 (99.9%)

Tabla 2: Caracterización de los pacientes de acuerdo a las alteraciones analíticas al momento del diagnóstico

	Con	Sin
Anemia	148 (100%)	0 (0%)
Trombocitopenia	139 (93.9%)	9 (6.0%)
Leucopenia	28 (18.9%)	120 (81.0%)
Leucocitosis >50 000/mm³	56 (37.8%)	92 (62.1%)
Hiperuricemia	54 (36.4%)	94 (63.5%)
Deshidrogenasa láctica elevada	46 (31.0%)	102 (68.9%)

Los niveles de hemoglobina iban desde 3.4 g/dL hasta 11.5 g/dL. La cuenta leucocitaria más alta encontrada fue de 343 700 leucocitos/mm³.

De los 148 pacientes analizados, a 28 (18.9%) se les diagnosticó síndrome de lisis tumoral de acuerdo a la definición de Cairo y Bishop. Ningún paciente de los diagnosticados con esta entidad clínica-analítica falleció por esta causa.

Se realizó un análisis de la supervivencia de los pacientes de acuerdo al grupo al que pertenecían en cuanto a los niveles de deshidrogenasa láctica. De los 148 casos incluidos inicialmente, únicamente 116 contaban con registros suficientes para procesarse su información (niveles de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico, estado actual, fecha de diagnóstico, fecha de última consulta o fecha de defunción). A pesar de que los niveles de deshidrogenasa láctica se suelen asociar a un mayor riesgo de desarrollar

síndrome de lisis tumoral, y este último a un mayor riesgo de mortalidad, ninguno de nuestros pacientes falleció por este síndrome. El tratamiento para los pacientes con síndrome de lisis tumoral consistió, fundamentalmente, soluciones de hiperhidratación, alcalinización de la orina, alopurinol, medidas antikalémicas (en caso de requerirlo), aporte de calcio (cuando lo requirió), y en algunos casos hemodiálisis.

Figura 1: Curvas de supervivencia por grupos de DHL

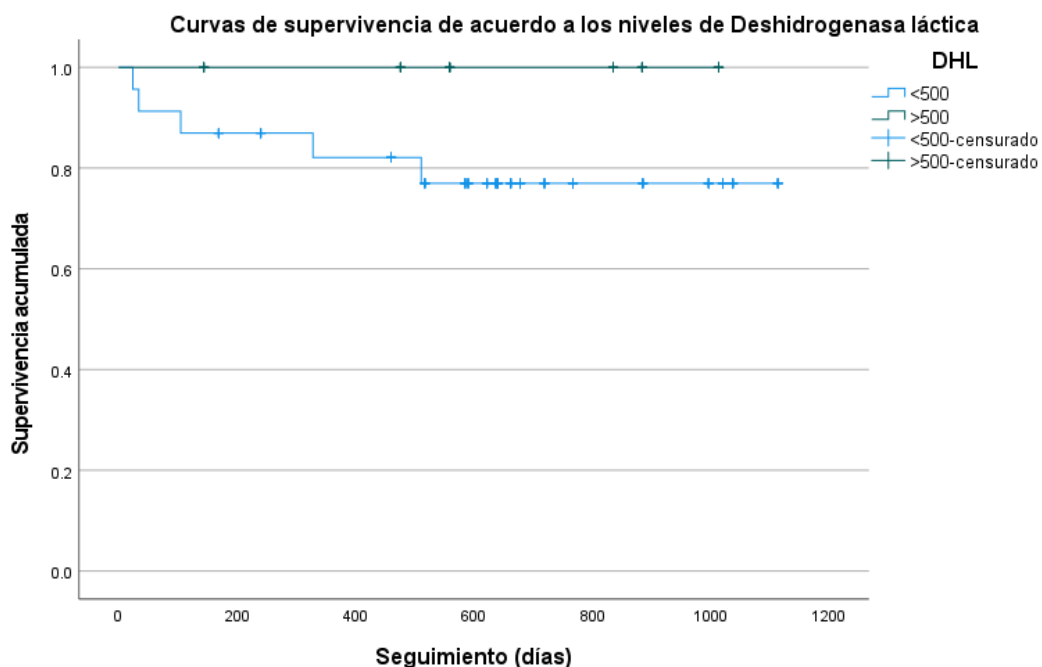


Tabla 3: Log Rank para la Kaplan-Meier obtenida

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.557	1	.018

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de DHL.

XII. DISCUSIÓN

La edad en la que se presentó la leucemia linfoblástica aguda en nuestra población es mayor a la reportada en la literatura médica;

La proporción hombres:mujeres es igual a la que se describe a nivel mundial (ligeramente a favor de los hombres).

La proporción de pacientes con alto riesgo de recaída y riesgo estándar de recaída de la leucemia linfoblástica aguda, no se correlaciona con lo descrito por otras instituciones en el mundo, siendo mayor en nuestro hospital.

Contrario a lo que se planteó en la hipótesis, los pacientes con niveles de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico por arriba de 500 presentaron una mayor supervivencia que aquellos pacientes con niveles de deshidrogenasa láctica por debajo de 500 al momento del diagnóstico, a pesar de que la deshidrogenasa láctica se asocia a un mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral y, consecuentemente, un mayor riesgo de mortalidad por esta causa. Esto pudiera ser explicado, quizá, a que las células metabólicamente más activas son más quimiosensibles.

Llama la atención de que ninguno de los pacientes falleció a consecuencia de síndrome de lisis tumoral, a pesar de que en ningún caso se empleó rasburicasa.

XIII. CONCLUSIÓN

Los niveles altos de deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico se asocian con una mejor supervivencia en los pacientes recién diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda (P= 0.018).

XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades Fecha	May-Jun	Jul-Ago	Ago-Sep	Sep-Oct
Realización de recopilación de información y datos.				
Revisión de protocolo y corrección del mismos.				
Análisis estadístico y epidemiológico				
Informe final. Presentación de resultados y conclusiones				

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Yeoh, A., Collins, A., Fox, K., Shields, S., Ritchie, P., Kirby, M., & Revesz, T. (2017). Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology and Oncology*, 34(1), 38-42.
- [2] Navarrete-Meneses, M. del P., & Pérez-Vera, P. (2017). Alteraciones epigenéticas en leucemia linfoblástica aguda. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 74(4), 243-264.
- [3] Lanzkowsky, P. (2005). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Maarsen, Países Bajos: Elsevier Gezondheidszorg. Pags. 518-519.
- [4] Kato, M., & Manabe, A. (2018). Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatrics International*, 60(1), 4-12.
- [5] Inaba, H., Pei, D., Wolf, J., Howard, S. C., Hayden, R. T., Go, M., ... Pui, C.-H. (2017). Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Oncology*, 28(2), 386-392.
- [6] Prucker C, Attarbaschi A, et al. Induction death and treatment-related mortality in first remission of children with acute lymphoblastic leukemia: a population-based analysis of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster study group. *Leukemia*. 2009 Jul;23(7):1264-9.
- [7] Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, et al. Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):286-291.
- [8] Hotchkiss RS and Karl IE. The Pathophysiology and Treatment of Sepsis. *N Engl J Med* 348;2 January 9, 2003
- [9] Pizzo Philip A and Poplack David G. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 2015; 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- [10] PDQ Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Actualización: 08/10/2019. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/leucemia/pro/tratamiento-lla-infantil-pdq>. Fecha de acceso: 30/05/2020.

- [11] Ochoa SH y cols. Síndrome de lisis tumoral. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2020; 18 (2): 177-184
- [12] Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, et al. Recomendaciones para la evaluación del riesgo y la profilaxis del síndrome de lisis tumoral (SLT) en adultos y niños con enfermedades malignas: consenso del panel de expertos de TLS. *Br J Haematol* 2010; 149: 578.
- [13] Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, Ortí G, Algarra L, Martínez J, Moscardó F, de la Rubia J, Jarque I, Sanz G, Sanz MA. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008 Jan; 93:(1)67-74. DOI: 10.3324/haematol.11575.
- [14] Cheung WL, Hon KL, Fung CM, Leung AKC. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs in Context* 2020; 9: 2019-8-2.
- [15] Russell, T. Kram, D. Tumor lisis síndrome. *Pediatrics in Review* Vol. 41 No. 1 JANUARY 2020.
- [16] Coiffie, B. Altman, A. Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review. *Journal of Clinical Oncology* volume 26 _ number 16 _ June 1 2008.
- [17] Silvia Jiménez-Morales, Alfredo Hidalgo-Miranda, Julián Ramírez-Bello. Leucemia linfoblástica aguda: una perspectiva genómica. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, Volumen 74, Número 1, Enero-Febrero 2017, Páginas 13-26.
- [18] Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors – UpToDate.
- [19] G. Matus-Ortega, L. Romero Aguilar et al. Las funciones metabólicas, endocrinas y reguladoras de la expresión genética del lactato. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. Vol. 63, n.o 5, Septiembre-Octubre 2020.
- [20] Ding, J., Karp, J. E., & Emadi, A. (2017). Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer Biomarkers*, 19(4), 353–363.
- [21] Deme D, Telekes A. [Prognostic importance of lactate dehydrogenase (LDH) in oncology]. *Orv Hetil*. 2017; 158(50): 1977–1988.



Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	18	Julio	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
No. de Registro del área de protocolos	SI	X	No	Número de Registro
				HJM212/21-R
Título del Proyecto CLASIFICACIÓN DE RIESGO DEL SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HJM				
Nombre Residente	ELSI YUNERITH BAUTISTA GARCÍA			
Director de tesis	JOSÉ GABRIEL PEÑALOZA GONZÁLEZ			
Director metodológico				
Ciclo escolar que pertenece	2021-2022	ESPECIALIDAD	PEDIATRIA	
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)				
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	PLAGSCAN	PORCENTAJE	4%
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO	
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO	
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO	
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI		NO	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
SI	X	Comentarios SE DESCONOCE SI PUBLICARÁ		
No				

V. B.
SURPROTEM/DIRECCIÓN
DE INVESTIGACIÓN

