



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

## LEUCEMIA AGUDA E HIPERLEUCOCITOSIS. EVALUACION DE OCHO AÑOS DEL MANEJO DE CITORREDUCCION

INP  
CENTRO DE INFORMACION  
DOCUMENTACION

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA:

*DR. GERARDO CASTELLANOS MAGDALENO*

PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL CURSO AVANZADO EN

HEMATOLOGIA PEDIATRICA



MEXICO, D.F.

2002

**TUTOR DE TESIS**

**DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA**



**TESISTA**

**DR. GERARDO CASTELLANOS MAGDALENO**

LEUCEMIA AGUDA E HIPERLEUCOCITOSIS.  
EVALUACIÓN DE 8 AÑOS DEL MANEJO DE CITORREDUCCION.

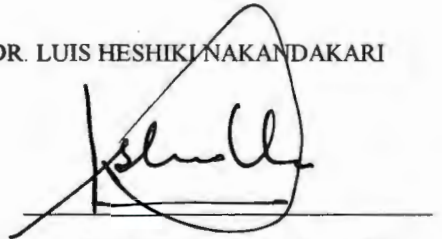
DR. PEDRO SÁNCHEZ MARQUEZ



---

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

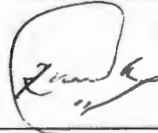
DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI



---

JEFE DEL DEPARTAMENTO  
DE PRE Y POS GRADO

DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA



---

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA Y  
TUTOR DE TESIS

## RESUMEN

Se estudiaron 788 pacientes con diagnóstico reciente de leucemia aguda sin tratamiento previo, de Enero de 1990 a Diciembre de 1998. En 63 pacientes (8 %) se encontró hiperleucocitosis ( $>100,000/\text{mm}^3$ ), correspondiendo el 85.7% (54/63) en LAL y el 14.3% (9/63) en LAM. El tratamiento con hiperhidratación, alcalinización urinaria y alopurinol oral, mejoró los trastornos en LAL al disminuir la carga tumoral y los niveles de ácido úrico.

Las principales complicaciones de presentación al diagnóstico en LAL fueron la hiperuricemia y la elevación transitoria de la creatinina y en LAM las hemorrágicas y/o leucostasis, principalmente en los subtipos M4 y M5. Las complicaciones más frecuentes después del tratamiento en LAL también fueron las metabólicas y en LAM las hemorrágicas.

Las medidas más recomendables para los pacientes con LAL, hiperleucocitosis y anemia severa ( $\text{Hb} < 5\text{gr}/100\text{ml}$ ) con datos de cor anémico son la exsanguíneo transfusión, sobre todo si presentan alteraciones metabólicas al diagnóstico.

La muerte temprana en LAL es del 7.4% y en LAM 22.2%.

## ANTECEDENTES

La hiperleucocitosis es definida como la presencia de una cifra igual o mayor de 100,000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, secundaria a Leucemias Agudas Linfoblásticas o Mieloblásticas y constituye una emergencia médica que necesita una pronta intervención terapéutica, (1,2).

La Hiperleucocitosis que es vista en 5% a 20% de casos de leucemias agudas de reciente diagnóstico en niños y se ha asociado a alteraciones metabólicas como hiperuricemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada (CID), (1-4). La complicación más severa es la Hemorragia Intracraneal (HIC) secundaria a la hiperviscosidad y/o trombocitopenia, (5,6).

El riesgo de HIC aumenta con una cuenta total de leucocitos mayor de 250,000/mm<sup>3</sup>, particularmente en pacientes con leucemias mieloblásticas, donde la incidencia de muerte temprana secundaria a la hiperleucocitosis es 23% a 33%, comparada con 5% a 8% en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica. Esta diferencia en la tasa de mortalidad temprana se ha atribuido al mayor tamaño y rigidez del mieloblasto en comparación con el linfoblasto, lo que ocasionaría agregación de los mieloblastos con oclusión de los vasos pequeños en cerebro, pulmón y otros órganos, provocando distensión del vaso, disminución del flujo sanguíneo y del aporte de oxígeno, con pérdida de la continuidad del endotelio vascular por infiltración y proliferación de las células leucémicas, y cuando el daño es muy severo se produce ruptura y liberación de enzimas procoagulantes que activan la cascada de coagulación y contribuyen a un mayor daño del parenquima, complicándose aún más por la presencia de trombocitopenia. El incremento del leucocrito a 7% o más, que se relaciona con >150,000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, es otro factor que contribuye en forma importante al desarrollo de los fenómenos arriba descritos por el aumento en la viscosidad y disminución del flujo sanguíneo y si a esto agregamos la elevación brusca del hematócrito, debido a transfusiones de paquete globular, para corregir la anemia, el riesgo es aún mayor, (5-8).

Dentro de las medidas útiles más empleadas en el tratamiento de los pacientes con hiperleucocitosis están la hiperhidratación con administración de bicarbonato, buscando la alcalinización urinaria a un pH de 7-8, alopurinol oral, exsanguíneo transfusión, leucoferesis y radioterapia craneal, todas ellas están encaminadas a tratar de disminuir el riesgo de HIC, (2,9-12).

Aunque hay reportes en los que se trata de establecer que las complicaciones y tratamientos deben individualizarse de acuerdo al tipo de leucemia, tomando en cuenta que las complicaciones son diferentes en cada una de ellas (2,13-15). La hiperhidratación intravenosa, alcalinización urinaria y el alopurinol oral, han demostrado tener utilidad en el descenso rápido de la cuenta de leucocitos. Por lo que ha sido uno de los tratamientos más usados en todo paciente con hiperleucocitosis, independientemente del tipo de leucemia que se trate, asociándose las mismas medidas de tratamiento tanto a leucemias agudas linfoides y mieloides como en las leucemias crónicas.

El presente trabajo tiene como objetivo, evaluar la frecuencia, complicaciones y tipo de tratamiento empleado en los pacientes con hiperleucocitosis y Leucemia Aguda, así como su influencia en la frecuencia de muerte temprana.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se estudió a los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que ingresaron al Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 1° de enero de 1990 al 31 de diciembre de 1998. Se seleccionó a los pacientes con cuentas de leucocitos superiores a  $100,000/\text{mm}^3$  al momento del diagnóstico evaluando las características clínicas y hematológicas al ingreso, el manejo recibido y las complicaciones presentes previo al tratamiento y una vez instituido este. Las cuentas de leucocitos se registraron cada 12 horas para valorar el descenso en la cifra de leucocitos. En todos los pacientes se realizó determinación de electrolitos séricos, urea, creatinina, depuración de creatinina para valorar alteraciones metabólicas y renales y la existencia de síndrome de lisis tumoral y su evolución. En todos los pacientes se tuvo radiografía de tórax en el momento del diagnóstico y se repitió en caso de que presentara datos de dificultad respiratoria durante su evolución. A los pacientes en quienes se detectaron clínicamente datos de deterioro neurológico sugerentes de hemorragia intracraneana se les realizó TAC de cráneo. Se realizaron cultivos de secreciones y hemocultivo en los pacientes en quienes se sospecho infección intercurrente. Se consideró un periodo de 15 días a partir del diagnóstico e inicio de la inducción a la remisión para clasificar muerte temprana.

El análisis estadístico se realizó en base a medidas de tendencia central y dispersión así como chi cuadrada, para valorar riesgo en los pacientes.

## RESULTADOS

Se estudiaron 788 pacientes con diagnóstico reciente de leucemia aguda sin tratamiento previo en un periodo de 9 años del primero de Enero de 1990 al 31 de Diciembre de 1998. En 63 pacientes (8 %) las cuentas leucocitarias fueron iguales o mayores de 100,000/mm<sup>3</sup> al diagnóstico. De éstos un 85.7% (54/63) fueron clasificados como linfoides y un 14.3% (9/63) del tipo mieloides de acuerdo a los criterios de la FAB, (tabla 1).

La citomorfología de la variedad linfoides predominante fue el tipo L-1 90.7% (49/54) el resto 9.3% (5/54) fue L-2 y ningún L-3. En las Leucemias Agudas Mieloides (LAM) la distribución fue similar para todos los subgrupos, encontrándose M-2 22.2% (2/9), M-3 11.1% (1/9), M-4 22.2% (2/9), M-5 33.3% (3/9) y M-7 11.1% (1/9), (tabla 2).

Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo a sus características inmunológicas sin encontrar diferencias con significancia estadística en las mieloides. Para las linfoides la distribución en cuanto al inmunofenotipo fue, precursores de células B 26/54 (48.1%), células T 19/54 (35.1%) y en 9 no se realizó inmunofenotipo, (tabla 3).

Se observó predominio del sexo masculino 65% (41/63) sobre el femenino 35% (22/63) en el grupo total. Cuando se dividió por estirpes de leucemias (linfoides y mieloides), en las linfoides se mantuvo el predominio del sexo masculino con un 68.5% y 31.4% femeninos, (37/54 y 17/54 respectivamente), y en las mieloides hubo un discreto predominio del sexo femenino sin significancia estadística 44.5% (4/9) masculinos y 55.5% (5/9) femeninos, (tabla 4 y 5).

La edad de nuestros pacientes osciló desde los 3 meses a 17 años, con una media de 8.6 años, en el grupo total. Al tomarse por grupo de leucemia, el promedio de edad en LAL fue de 8.2 años (rango de 3 meses a 17 años) y la distribución por grupos de edad fue; en <2 años 13% (7/54), de 2 a 9 años 48.1% (26/54), de >10 años 38.8% (21/54). En LAM se obtuvo una media de 6.9 años (rango de 1 año a 15 años); y por grupo de edad, en < 2 años 22.2% (2/9), de 2 a 9 años 55.5% (5/9) y de >10 años 22.2% (2/9), (tabla 3). En ninguno de los dos grupos se encontraron diferencias significativas, (tabla 6).

Los niveles de hemoglobina variaron de 2.5 a 13.2gr%, documentándose anemia severa (<5gr%) en 17.5% (11/63), de los pacientes del grupo total. Observándose que en LAL la hemoglobina varió de 2.5 a 13.2gr/100ml, detectando anemia severa (<5gr/100ml) en 16.6% (9/54) de los casos, de 5 a 7gr/100ml 24% (13/54); de >7 a 9gr/100ml 35.2% (19/54) y >10gr/100ml 24% (13/54); en LAM los niveles de hemoglobina variaron de 2.5 a 8.9gr/100ml, teniendo pacientes con anemia severa (Hb <5gr) en 22.2% (2/9), de 5gr/100ml a <7gr/100ml en 44.4% y de 7gr a 9gr en 33.3% (4/9 y 3/9 respectivamente), (tabla 7).

La cuenta de leucocitos también fue muy variable, oscilando entre 105,000/mm<sup>3</sup> y 960,000/mm<sup>3</sup>, en el grupo total. En las LAL la cuenta media fue de 237,200/mm<sup>3</sup> (rango 105,000 a 960,000/mm<sup>3</sup>), predominando el grupo con cifras de leucocitos de 100,000 a <250,000/mm<sup>3</sup> en 66.7% (36/54), de >250,000 a <400,000/mm<sup>3</sup> en 24% (13/54) y >400,000/mm<sup>3</sup> 9.3% (5/54). Al compararse la frecuencia de hiperleucocitosis en las LAL de precursores de B y LAL tipo T, se encontró una mayor frecuencia en las LAL de tipo T, y esta diferencia resultó estadísticamente significativa (P=0.02). En LAM la cuenta media de leucocitos fue de 209,200/mm<sup>3</sup> (rango 112,000 a 379,200/mm<sup>3</sup>), predominando de <250,000 77.7% (7/9) y >250,000/mm<sup>3</sup> 22.2% (2/9), (tabla 8).

La cuenta de plaquetas fue igualmente variable, con una media de 37,700 (rango 1,000 a 300,000) y con una presentación de <20,000 en 39.7% (25/63) para el grupo total.

Observándose que en LAL la cuenta plaquetaria de <20,000 estuvo en 42.6% (23/54), >20,000 a <50,000 27.7% (15/54), >50,000 a <100,000 22.2% (12/54), >100,000 7.4% (4/54). En LAM la cuenta plaquetaria media fue de 33,200 (rango 8,000 a 75,000), teniendo una presentación <20,000 22.2% (2/9), >20,000 a <50,000 66.6% (6/9) y de >50,000 11.1% (1/9), (tabla 9).

Las complicaciones más frecuentemente detectadas al diagnóstico fueron: Hiperuricemia (niveles de ácido urico >8) 74.6% (47/63) en el grupo total, 77.7% (42/54) en LAL y 55.5% (5/9) en LAM; creatinina elevada 23.8%, (15/63) en el grupo total, 24% (13/54) en LAL y 22.2% (2/9) en LAM; alteraciones neurológicas 7.4% (4/54), que sólo se observaron en LAL, y que consistieron principalmente en agitación psicomotriz, confusión mental (en 3 pacientes) y en uno se detectó parálisis facial bilateral. Se observó que en 25.4% (16/63) tenían uno sólo de sus parámetros bioquímicos alterados (K, Ca, Mg, Fósforo, Na, glucosa), esto en el grupo total, correspondiendo al 22.2% (12/54) y 44.4% (4/9) para LAL y LAM respectivamente, ningún paciente de estos dos grupos presentó alteración en el ácido úrico y creatinina. También se detectó datos de dificultad respiratoria en 9.5% (6/63), caracterizada principalmente por polipnea, taquipnea y disminución de la saturación de oxígeno, detectándose en 7.4% (4/54) en LAL y 22.2% (2/9) en LAM, (tabla 10).

El tratamiento destinado a corregir las alteraciones metabólicas registradas al ingreso y no a producir citorreducción, que es uno de los hallazgos que confirma su utilidad, en estos pacientes fue: hiperhidratación (3000-4000 mls./m<sup>2</sup>/sc/D), alcalinización urinaria con bicarbonato intravenoso (120 mEq/me/sc/D) y alopurinol oral (300-500 mg/m<sup>2</sup>/sc/D) en 63.5% (40/63), observándose una citorreducción ≥50% con relación a las cifras registradas a su ingreso. En LAL se utilizó en 68.5% (37/54) el régimen de hiperhidratación y alcalinización urinaria; y de éstos el 48.6% (18/37) se observó una disminución de la cuenta de leucocitos al 50% dentro de las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento, y en 27% (10/37) la disminución de los leucocitos fue del 25% de su cuenta inicial. En 24.3% (9/37) no se observó disminución de leucocitos a pesar de haber incrementado las medidas preventivas a dosis máximas. En 31.5% (17/54) de los pacientes con LAL, se realizó exanguíneo transfusión, de éstos el 76.5% (13/17) se obtuvo una disminución de ≥50%, en 11.7% (2/17) del 25% y también en 11.7% (2/17) no se observó disminución de la cuenta de leucocitos, (tablas 11 y 12).

La evolución de los pacientes al iniciar el régimen de hiperhidratación, alcalinización urinaria y alopurinol oral en el grupo de LAL fue a la mejoría de sus trastornos metabólicos con tendencia a la normalización de los mismos y sólo en 14.8% (8/54) persistió la hiperuricemia y/o elevación de la creatinina, así como trastornos metabólicos aislados, sobre todo hipo o hiperkalemia, aun después de 48 a 72 horas de iniciado dicho régimen. De éste último grupo de pacientes sólo en 3 presentaron datos de lisis tumoral aguda posterior al uso de quimioterapia y el resto se recuperó completamente. De los pacientes que tenían datos de dificultad respiratoria y alteraciones neurológicas antes mencionadas, presentaron mejoría y resolución de dichas alteraciones, posterior al inicio de quimioterapia.



En sólo el 33.3% (3/9) de los casos de LAM se utilizó el régimen de hiperhidratación, alcalinización urinaria y alopurinol oral y en el 22.2% (2/9) sólo hiperhidratación y alopurinol, y en ambos grupos no se observó citorreducción con dichas medidas, en contraste con los pacientes en los que se practicó exanguíneo transfusión, de quienes en el 44.4% (4/9) se observó disminución de la cuenta de leucocitos al 50%. Los 3 pacientes del primer grupo y los 2 del segundo, presentaron manifestaciones de leucostasis o fenómenos trombohemorrágicos, los del primer grupo atribuibles a una modificación de la viscosidad sanguínea por transfusión de concentrados eritrocitarios, mismos que posteriormente requirieron de exanguíneo transfusión, por presentar datos de dificultad e insuficiencia respiratoria, como diaforesis, polipnea, taquipnea, acrocianosis e hipoxemia en gasometrías con alcalosis respiratoria y retención de CO<sub>2</sub>. De los 3 pacientes del primer grupo, sólo en uno se logró la mejoría con disminución de los datos de dificultad respiratoria posterior al inicio de la quimioterapia y en 2 no se logró ninguna mejoría ni se pudo iniciar tratamiento citorreductor, ya que presentaron mayores complicaciones y datos de falla orgánica múltiple con manifestaciones trombohemorrágicas a diversos niveles, así como muerte temprana, (tablas 10, 11 y 12).

Sólo 5.5% (3/54) de los pacientes con LAL requirió diálisis peritoneal, por datos de síndrome de lisis tumoral aguda, caracterizados por hiperkalemia, hipocalcemia, elevación de creatinina a más de 1.3, hiperuricemia y falla orgánica múltiple asociada a la destrucción de leucocitos y plaquetas, así como alteraciones metabólicas importantes (hiperfosfatemia, hipermagnesemia, hiper o hipoglucemias, hiper o hiponatremias), presentándolas después del uso de quimioterapia; estos pacientes evolucionaron satisfactoriamente por el uso de diálisis peritoneal y las medidas preventivas adecuadas, presentando recuperación total de su función renal y normalización de los niveles de creatinina y ácido úrico, así como las metabólicas, ningún paciente presentó insuficiencia renal crónica, (tabla 13).

No se documentó síndrome de lisis tumoral aguda en ningún paciente con LAM, aún después de iniciado el tratamiento con quimioterapia.

Posterior al inicio de quimioterapia citotóxica en pacientes con LAL el 50% (27/54) que a su ingreso presentaban alguna alteración metabólica aislada o asociada, persistieron con dichas alteraciones a pesar de haber iniciado las medidas preventivas a dosis máximas, estas alteraciones fueron, hiperuricemia 50% (27/54), creatinina elevada 18.5% (10/54), hipokalemia 13% (7/54), hiperkalemia 7.4% (4/54), hipocalcemia 11.1% (6/54); en ninguno de ellos se documentó repercusión electrocardiográfica, la mayoría de las complicaciones se observó en los 3 primeros días después de iniciada la quimioterapia, y la normalización de dichas alteraciones se observó después del cuarto a quinto día posterior al tratamiento y sólo en 3 presentaron síndrome lisis tumoral aguda, (tabla 13).

Se observó muerte temprana en 7.4% (4/54) de las linfoides y en 22.2% (2/9) de las mieloides y la muerte temprana global fue 9.5%. La causa más frecuente fue sepsis en LAL (3/54) seguida de hemorragia intracraneal (1/54) y en LAM la leucostasis con alteraciones trombohemorrágicas (2/9) probablemente como consecuencia de la primera fue la causa documentada en los dos casos en estudios posmortem (tabla 14).

## DISCUSION

Este estudio pone en evidencia que la frecuencia de la hiperleucocitosis en nuestro medio es del 8 %, la cual concuerda con los informes referidos por la literatura internacional, misma que hace referencia que puede llegar desde un 5 a 22%, (1,2,8,13). En cuanto al cuadro clínico de presentación de éstos pacientes con hiperleucocitosis en leucemias agudas (linfoides y mieloides) se pudo observar que las de tipo linfóide el riesgo de presentación de leucostasis a pesar de las grandes cargas leucocitarias que puedan tener es prácticamente nulo, no así en las de tipo Mielóide, ya que en estos pacientes aún con leucocitosis  $>50,000/\text{mm}^3$ , pueden llegar a tener manifestaciones de leucostasis a cualquier nivel principalmente a SNC y pulmón y sobre todo cuando se trata de hacer corrección del nivel de hemoglobina a más de 8gr% en estos pacientes, (16-18).

Esto probablemente tenga relación con el tipo de blasto. Ya que en el mielóide su índice de deformabilidad (di) es poco y este se encuentra cercano a lo rígido (di 1.2) lo que hace que el paso por los capilares pequeños sea difícil, propiciando leucostasis y facilitando la formación de trombos en los capilares de pequeño diámetro, favoreciendo que dicho vaso se distienda y a la vez disminuya su flujo sanguíneo y de oxígeno, (47,50), provocando daño endotelial. Cuando este es severo e irreversible se puede llegar a producir ruptura de la pared endotelial liberando sustancias procoagulantes que contribuyen al daño parenquimatoso y hemorragias, pudiendo llegar hasta la producción de coagulación intravascular diseminada (CID) severa y/o sangrados de difícil control, con un mayor índice de mortalidad por estas causas, (7,46,48,51,52).

Estos datos son similares a los encontrados en nuestros pacientes, en los que la muerte por leucostasis y hemorragia severa constituyen el 22.2% acorde a lo reportado en la literatura y aumenta más con la presencia de alteraciones metabólicas, ya que se hace referencia, que la mortalidad en las LAM con hiperleucocitosis puede llegar de un 22% a 33% y en LAL de 5% a 8% (2,5,13,14,19-23).

En cuanto a las alteraciones metabólicas presentadas al diagnóstico. Se observó que ambos tipos de Leucemias se presentaron casi con las mismas complicaciones no teniendo mayores diferencias estadísticas a su presentación (15,24,25). Al evaluarse el manejo recibido en estos pacientes, se observó que en la gran mayoría el tratamiento empleado -en Linfóides- fue oportuno y adecuado, (28-30,44). Cabe destacar, que durante el tratamiento de las LAL, se detectó una disminución de la cuenta leucocitaria a casi o poco más de la mitad dentro de las primeras 24 horas de administrado dicho tratamiento y que tienen un mínimo de riesgo de presentación de síndrome de lisis tumoral cuando éste mismo tratamiento se da por más de 48 a 72 horas, previo al inicio de quimioterapia, destacando también una normalización o disminución de los niveles de creatinina y ácido urico, lo que permite iniciar con mayor seguridad la quimioterapia, (24,26,39,44).

En lo referente al tratamiento de las LAM con hiperleucocitosis, se constató que el manejo no fue adecuado en algunos pacientes captados, ya que se observó que en la mayoría de los que se realizó el mismo tipo de manejo que en las LAL (Hiperhidratación, alcalinización urinaria, alopurinol oral) no se observó disminución de la carga tumoral, en

contraste con aquellos en quienes se realizó exanguino transfusión. En dos pacientes la transfusión con paquete eritrocitario para corrección de la hipoxia tisular (45,49), fue el evento que precipitó leucostasis cerebral y pulmonar, propiciando complicaciones trombohemorrágicas y muerte temprana, (20-23, 32).

Los resultados del presente estudio indican que las complicaciones más frecuentes observadas siguen siendo la hiperuricemia y la nefropatía secundaria, y que sí bien se observó mejoría o corrección de estas complicaciones en los pacientes con LAL de precursor de células B con las medidas aplicadas, no sucedió lo mismo con los pacientes con LAL tipo "T", tal y como ha sido informado en la literatura. De hecho, en los tres pacientes con este subtipo de LAL, se observó persistencia y posterior agravamiento de las alteraciones metabólicas (síndrome de lisis tumoral) y/o oliguria (indicios de insuficiencia renal aguda), lo que ameritó la aplicación de diálisis peritoneal, presentando después del procedimiento normalización de las alteraciones metabólicas y recuperación de la función renal, (31,38-40).

Las causas más frecuentes de muerte temprana en LAL fueron procesos infecciosos sistémicos y HIC, así como leucostasis pulmonar y cerebral en dos pacientes con LAM que fallecieron antes del inicio de la quimioterapia.

Los hallazgos del presente estudio dejan bien establecido, que es más frecuente la presentación del síndrome de lisis tumoral en LAL que en LAM y más frecuente la presentación de leucostasis en este tipo de leucemias que en la variedad linfoide. También dejan en claro, que son muy útiles las medidas de hiperhidratación, alcalinización urinaria y empleo de alopurinol, para minimizar el riesgo de síndrome de lisis tumoral aguda en LAL, en contraste con las LAM, en donde no fueron eficaces o provocaron algunos efectos indeseables adicionales.

Motivo por lo que se considera que se tiene que tener presente que ante los distintos tipos de Leucemia (sobre todo Mieloides), ya sea con leucocitosis o Hiperleucocitosis, se debe evaluar íntegramente a cada uno de ellos para así poder dar el tratamiento adecuado para tratar de minimizar las complicaciones (33-37).

## CONCLUSIONES

1. - La frecuencia de la Hiperleucocitosis en Leucemias Agudas es del 8 %.
2. - La frecuencia de la hiperleucocitosis en LAL es del 85.7% y en LAM es del 14.3%.
3. - El tratamiento con Hiperhidratación, alcalinización urinaria, alopurinol oral en LAL reduce las complicaciones, por favorecer la disminución de la carga tumoral y probablemente la uricosuria.
4. - Las principales complicaciones de presentación al diagnóstico en LAL son hiperuricemia con elevación transitoria de creatinina y en LAM son manifestaciones hemorrágicas y/o leucostasis, principalmente en M-4 y M-5.
5. - Las complicaciones más frecuentes después del tratamiento empleado en LAL siguen siendo las metabólicas y en LAM las hemorrágicas y/o leucostasis.
6. - Las medidas más recomendables para LAL con hiperleucocitosis más anemia severa con cor anémico es la exsanguíno transfusión y sobre todo si presentan alteraciones metabólicas al diagnóstico.
7. - Es necesario individualizar a cada paciente al diagnóstico así como al tipo de Leucemia (Linfoide o Mieloide) para establecer un tratamiento adecuado a cada uno de ellos.
8. - La muerte temprana en LAL fue del 7.4% y en LAM del 22.2%.
9. - La muerte temprana global en este estudio fue del 9.5 %.

# **ANEXOS**

**TABLA 1**

<b>TIPO DE LEUCEMIA</b>	<b>No. DE PACIENTE</b>	<b>CON HIPER-LEUCOCITOSIS</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
LAL	578	54	632	8.5
LAM	147	9	156	5.8
<b>TOTAL</b>	<b>725</b>	<b>63</b>	<b>788</b>	<b>8.0</b>

**TABLA 2  
VARIEDAD  
CITOMORFOLOGICA**

<b>TIPO LEUCEMIA</b>	<b>No. DE PACIENTE</b>	<b>%</b>
L1	49	90.7
L2	5	9.3
L3	0	--
M2	2	22.2
M3	1	11.1
M4	2	22.2
M5	3	33.3
M7	1	11.1

**TABLA 3  
INMUNOFENOTIPO  
EN LAL**

<b>TIPO INMUNOFENOTIPO</b>	<b>No. DE PACIENTE</b>	<b>%</b>
PRECURSOR B	26	48.2
CELULAS T	19	35.2
SIN INMUNOFENOTIPO	9	16.6
TOTAL	54	100

**TABLA 4  
DISTRIBUCION  
POR SEXO**

<b>SEXO</b>	<b>NO. PACIENTE</b>	<b>%</b>
MASCULINO	41	65
FEMENINO	22	35
TOTAL	63	100

**TABLA 5**  
**L.A. HIPERLEUCOCITOSIS**  
**DISTRIBUCION POR SEXO**

TIPO	SEXO	No. DE PACIENTE	%
LAL	MASCULINO	37	68.5
	FEMENINO	17	31.4
LAM	MASCULINO	4	44.5
	FEMENINO	5	55.5

**TABLA 6**  
**L.A. HIPERLEUCOCITOSIS**  
**DISTRIBUCION POR EDAD**

L A L				L A M		
EDAD DE AÑOS	No. DE PACIENTE	%	RANGO DE EDAD	No. DE PACIENTES	%	RANGO DE EDAD
< 2	7	13	3 MESES	2	22.2	1 AÑO
2 a 9	26	48.1	a	5	55.2	a
> 10	21	38.8	17 AÑOS	2	22.2	15 AÑOS



**TABLA 7**  
**L.A. HIPERLEUCOCITOSIS**  
**NIVELES DE Hb.**

L. A. L			
NIVEL DE Hb	No. DE PACIENTES	%	RANGO DE Hb
< 5 gr.	9	16.6	2.5
5 - 7 gr.	13	24	a
> 7 - 9 gr.	19	35.2	13.2
> 10 gr.	13	24	

L. A. M.		
No. DE PACIENTES	%	RANGO DE Hb
2	22.2	2.5
4	44.4	a
3	33.3	8.5

**TABLA 8**  
**L. A. HIPERLEUCOCITOSIS**  
**CUENTA DE LEUCOCITOS**

L. A. L			
CANTIDAD DE LEUCOCITOS/mm <sup>3</sup> ( EN MILES )	No. DE PACIENTES	%	RANGO DE LEUCOCITOS (EN MILES)
100 - < 250	36	66.7	105
> 250 - < 400	13	24	a
> 400	5	9.3	960

L. A. M		
No. DE PACIENTES	%	RANGO DE LEUCOCITOS (EN MILES)
7	77.7	112
2	22.2	a
--	--	379.2

**TABLA 9**  
**L. A. HIPERLEUCOCITOSIS**  
**CUENTA PLAQUETARIA**

L. A. L				L. A. M		
CANTIDAD DE PLAQUETAS (EN MILES)	No. DE PACIENTES	%	RANGO DE PLAQUETAS (EN MILES)	No. DE PACIENTES	%	RANGO DE PALQUETAS (EN MILES)
< 20	23	24.6	1.0	2	22.2	8.0
> 20 - < 50	15	27.7	a	6	66.6	a
> 50 - < 100	12	22.2	300	1	11.1	75
> 100	4	7.4		--	--	

**TABLA 10**  
**L. A. HIPERLEUCOCITOSIS**  
**COMPLICACIONES AL DIAGNOSTICO**

L. A. L			L. A. M	
TIPO DE COMPLICACION	No. DE PACIENTES	%	No. DE PACIENTES	%
HIPERURICEMIA	42	77.7	5	55.5
CREATININA ELEVADA	13	24	2	22.2
ALTERACIONES NEUROLOGICAS	4	7.4	--	--
DIFICULTAD Y/O INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	4	7.4	2	22.2
CON UN SOLO PARAMETRO BIOQUIM. ALTERADO	12	22.2	2	44.4

**TABLA 11**  
**L. A. H. HIPERLEUCOCITOSIS**  
**TRATAMIENTO EMPLEADO**

L. A. L.			L. A. M	
TIPO DE TRATAMIENTO	No. DE PACIENTES	%	No. DE PACIENTES	%
HIPERHIDRATACION ALCALINIZACION ALOPURINOL ORAL	37	68.5	3	33.3
EXANGUINEO TRANSFUSION	17	31.5	4	44.4
HIPERHIDRATACION ALOPURINOL ORAL	-	-	2	22.2

**TABLA 12**  
**L. A. HIPERLEUCOCITOSIS**  
**TIEMPO DE CITORREDUCCION**

HIPERHIDRATACION				
L. A. L.			L. A. M.	
% DE CITORREDUCCION	1 <sup>RAS</sup> 24 hrs No. DE PAC.	%	1 <sup>RAS</sup> 24 hrs No. DE PAC.	%
> 50 %	18	48.6	-	-
25%	10	27	-	-
SIN REDUCCION	9	24.3	5	55.5
EXANGUINEO TRANSFUSION				
> 50 %	13	76.5	4	44.4
25%	2	11.7	-	-
SIN REDUCCION	2	11.7	-	-

**TABLA 13**  
**L.A. HIPERLEUCOCITOSIS**  
**COMPLICACIONES DESPUES DEL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA**

TIPO DE COMPLICACION	L. A. L.		L. A. M.	
	No. DE PAC.	%	No. DE PAC.	%
SINDROME DE LISIS TUMORAL	3	5.5	--	--
DIALISIS PERITONEAL	3	5.5	--	--
HIPERURICEMIA PERSISTENTE	27	50	1	11.1
CREATININA ELEVADA	10	18.5	2	22.2
HIPOKALEMIA	7	13	--	--
HIPERKALEMIA	4	13	3	33.3
HIPOCALCEMIA	6	11.1	1	11.1
DIFICULTAD Y/O INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	--	--	2	22.2

**TABLA 14**  
**L. A HIPERLEUCOCITOSIS**  
**CAUSAS DE MUERTE TEMPRANA**

CAUSA	TIPO DE LEUCEMIA	No. DE PACIENTES	INTERVALO EN DIAS	% POR CAUSA DE MUERTE	% DE MUERTE TOTAL POR TIPO DE LEUCEMIA	% DE MUERTE GLOBAL
SEPSIS	LAL	1	15	5.5	7.4	9.5
	LAL	1	13			
	LAL	1	22			
H. I. C.	LAL	1	2	1.8		
LEUCOSTASIS ALTERACIONES TROMBO - HEMORRAGICAS	LAM	1	6	22.2	22.2	
	LAM	1	3			

## BIBLIOGRAFIA

01. - Murray JC, et al. Renal venos thrombosis complicating acute myeloid leukemia with hyperleukocytosis. *J of Pediatr Hematol Oncol*, 1996; 18 (3): 327-330.
02. - Nelson SC, et al. Management of leukemic hyperleukocytosis with hydration, urinary alkalization, and allopurinol. *Am J of Pediatr Hematol Oncol*, 1993; 15 (3): 351-355.
03. - Vachvanichsanong P, et al. Severe hyperphosphatemia following acute tumor lysis syndrome. *Med Pediatr Oncol*, 1995; 24: 63-66.
04. - Jasek AM, et al. Acute spontaneous tumor lysis syndrome. *Am J Hematol*, 1994; 47: 129-131.
- 05.- Creutzig U, et al. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. *Cancer*, 1987; 60: 3071-3079.
- 06.- Basade M, et al. Rapid cytoreduction in childhood leukemic hyperleukocytosis by conservative therapy. *Med Pediatr Oncol*, 1995; 25: 204-207.
- 07.- Lester TJ, et al. Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am J of Med*, 1985; 79: 43-48.
- 08.- Eguiguren JM, et al. Complications and outcome in childhood lymphoblastic leukemia with hyperleukocytosis. *Blood*, 1992; 79 (4): 871-875.
- 09.- Bunin NJ, et al. Cytoreductive procedures in the early management in cases of leukemia and hyperleukocytosis in children. *Med Pediatr Oncol*, 1987; 15: 232-235.
- 10.- Strauss RA, et al. Acute cytoreduction techniques in the early treatment of hyperleukocytosis associated with childhood hematologic malignancies. *Med Pediatr Oncol*, 1985; 13: 346-351.
- 11.- Pichette V, et al. High dialysate flow rate continuous arteriovenous hemodialysis: a new approach for the treatment of acute renal failure and tumor lysis syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1994; 23 (4): 591-596.
- 12.- Hain RD, et al. Acute tumor lysis syndrome with no evidence of tumor load. *Pediatr Nephrol*, 1994; 8: 537-539.
- 13.- Hug V, et al. Clinical course and response to treatment of patients with acute myelogenous leukemia presenting with high leukocyt count. *Cancer*, 1983; 52 (5): 773-779.

- 14.- Cuttner J, et al. Association of monocytic leukemia in patients with extreme leukocytosis. *Am J of Med*, 1980; 69: 555-558.
- 15.- Razis E, et al. Incidence and treatment of tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia. *Acta Haematol*, 1994; 91: 171-174.
- 16.- Harris A L. Leukostasis associated with blood transfusion in acute myeloid leukemia. *British Med J*, 1978; 1: 1169-1171.
- 17.- Steinberg MH, et al. Effect of High concentrations of leukocytes on whole blood viscosity. *Blood*, 1971; 38 (3): 299-301.
- 18.- Maurer HS, et al. The effect of initial management of hyperleukocytosis on early complications and outcome of children with acute lymphoblastic leukemia. *J of Clinical Oncol*, 1988; 6 (9): 1425-1432.
- 19.- Stephen LG, et al. Early deaths in newly diagnosed cases of pediatric acute leukemia. *Cancer*, 1978; 42: 781-786.
- 20.- Smith IE, et al. Early death in acute myelogenous leukemia. *Cancer*, 1977; 39: 1710-1714.
- 21.- Ventura GJ, et al. Acute myeloblastic leukemia with hyperleukocytosis: risk factors for early mortality in induction. *Am J of Hematol*, 1988; 27: 34-37.
- 22.- Fritz RD, et al. The association of fatal intracranial hemorrhage and "blastic crisis" in patients with acute leukemia. *NEJM*, 1959; 261 (2): 59-64.
- 23.- Lichtman MA, et al. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood*, 1982; 60 (2): 279-283.
- 24.- Cohen LF, et al. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with burkitt's lymphoma. *Am j of Med*, 1980; 68: 486-491.
- 25.- O'Regan S, et al. Electrolyte and Acid-base disturbances in the management of leukemia. *Blood*, 1977; 49 (3): 345-355.
- 26.- Ablin AR. Managing the problem of hyperleukocytosis in acute leukemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1984; 6 (3): 287-291.
- 27.- Grund FM, et al. Hydroxyurea in the prevention of the effects of leukostasis in acute leukemia. *Arch Intern Med*, 1977; 137: 1246-1248.
- 28.- Dickerman JD. Extreme leukocytosis successfully managed by double-volume exchange transfusion in an infant with T-cell leukemia. *Am J Dis Child*, 1982; 136: 643-644.

- 29.- Carpentieri U, et al. Leukapheresis in a 3-year-old child with lymphoma in leukemic transformation. *J of Pediatr*, 1979; 94 (6): 919-921.
- 30.- Kamen BA, et al. Exchange transfusion as a treatment for hyperleukocytosis, anemia, and metabolic abnormalities in a patient with leukemia. *J of Pediatr*, 1980; 96 (6) 1045-1046.
- 31.- Steinberg SM, et al. Hemodialysis for acute anuric uric acid nephropathy. *Am J Dis Child*, 1975; 129: 956-958.
- 32.- Megaludis AM, et al. Leukostasis: a phenomenon of polymphocytic leukemia. *Am J of Hematol*, 1989; 32: 146-148.
- 33.- Nagler A, et al. Acute respiratory failure in hyperleukocytotic acute myeloid leukemia: the role of perfusion lung scintigraphy. *Am J of Hematol*, 1988; 27: 65-66.
- 34.- Soares FA, et al. Pulmonary leukostasis without hyperleukocytosis: a clinicopathologic study of 16 cases. *Am J of Hematol*, 1992; 40: 28-32.
- 35.- Lichtman MA, et al. Rheology of leukocytes, leukocyte suspensions, and blood in leukemia. *J of Clin Invest*, 1973; 52: 350-357.
- 36.- Preston FE, et al. Cellular hyperviscosity as a cause of neurological symptoms in leukemia. *British Med J*, 1978; 1: 476-478.
- 37.- Death JC, et al. Extreme leukemic leukocytosis (blast crisis) in childhood. *Mayo Clin Proc*, 1978; 53: 207-211.
- 38.- Stapleton FB, et al. Acute renal failure at onset of therapy for advanced stage burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics*, 1988; 82 (6): 863-869.
- 39.- Andreoli SP, et al. Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol: relationship to acute renal failure. *J of Pediatr*, 1986; 109 (2): 292-298.
- 40.- Lynch RE, et al. Renal and metabolic complications of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Semin in Oncol*, 1977; 4 (3): 325-334.
- 41.- Van Buchem MA, et al. Pulmonary leukostasis: radiologic-pathologic study. *Radiology*, 1987; 165: 739-741.
- 42.- Vernant JP, et al. Respiratory distress of hyperleukocytic granulocytic leukemias. *Cancer*, 1979; 44: 264-268.
- 43.- Hild DH, et al. Hyperviscosity in chronic granulocytic leukemia. *Cancer*, 1980; 46: 1418-1421.



- 44.- Lascari AD. Improvement of leukemic hyperleukocytosis with only fluid and allopurinol therapy. *AJDC*, 1991; 145: 969-970.
- 45.- Lichtman MA, et al. Hyperleukocytic leukaemia: rheological and clinical features and management. *Clinical Haematology*, 1987; 1 (3): 725-746.
- 46.- Harousseau JL, et al. High risk acute lymphocytic leukemia: a study of 141 cases with initial white blood cell counts over 100,000/cu mm. *Cancer*, 1980; 46: 1996-2003.
- 47.- Loke J and Duffy TP. Normal arterial oxygen saturation with the ear oximeter in patients with leukemia and leukocytosis. *Cancer*, 1984; 53: 1767-1769.
- 48.- Tobelem G, et al. Acute monoblastic leukemia: a clinical and biologic study of 74 cases. *Blood*, 1980; 55 (1): 71-76.
- 49.- Rowe JM and Lichtman MA. Hyperleukocytosis and leukostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood*, 1984; 63 (5): 1230-1234.
- 50.- Chillar RK, et al. Explanation for apparent hypoxemia associated with extreme leukocytosis: leukocytic oxygen consumption. *Blood*, 1980; 55 (6): 922-924.
- 51.- Mckee LC, et al. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine*, 1974; 53 (6): 463-478.
- 52.- Lichtman MA. Cellular deformability during maturation of the myeloblast. *NEJM*, 1970; 283 (18): 943-948.

IN  
CENTRO DE INFORMACION  
DOCUMENTACION

**TESIS EN 7 HORAS**

**HERRERA CASA MATRIZ**

**Odontología # 65-1**

**Esq. Paseo de las Facultades**

**Copilco Universidad**

**Tel. 56-56-65-54**

**40 AÑOS**

**DE EXPERIENCIA**