

Síndrome de lisis tumoral aguda

Mancuso, R., Sosa, R., Martín, S.

Definición

El síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA) es un conjunto de anomalías metabólicas (hiperuricemia, hiperfosforemia, hiperpotasemia e hipocalcemia) producidas por la liberación de metabolitos que resultan de una destrucción de células tumorales que excede la capacidad de excreción normal y los mecanismos celulares de amortiguación. Esto conduce a la elevación en suero de estos metabolitos nucleares y sus derivados, con el riesgo potencial de falla renal y muerte por hiperpotasemia o hipocalcemia.

El SLTA puede ser espontáneo o debido a la citólisis inducida por la quimioterapia. Puede producirse, por lo tanto, antes o hasta 5-7 días después del inicio de la quimioterapia.

Etiología

Es más frecuente en enfermedades linfoproliferativas malignas. Las leucemias de inmunofenotipo T y los linfomas de tipo Burkitt presentan mayor riesgo debido a que son patologías de alto recambio celular (ciclo celular corto) y altamente sensibles a la quimioterapia.

Muy rara vez puede presentarse en otras patologías: neuroblastoma, rhabdomioma, meduloblastoma metastático, hepatoblastoma, etc.

Los factores de riesgo para el SLTA son:

- Tumores voluminosos.
- Hiperleucocitosis.
- Enfermedad con ciclo celular corto.
- Enfermedad con alta sensibilidad a la quimioterapia.
- LDH elevada.

Fisiopatología

Se produce liberación de grandes cantidades de potasio, fosfatos y ácidos nucleicos secundarios a la muerte y destrucción de células neoplásicas.

La alteración más frecuente en el SLTA es la hiperuricemia. El exceso de ácido úrico deriva de la degradación metabólica de las purinas intracelulares liberadas por la fragmentación de los ácidos nucleicos de las células tumorales. La principal fuente de excreción es la secreción renal de ácido úrico. Cuando la capacidad excretora del túbulo renal es superada (índice ácido úrico/creatinina mayor de 1) se produce la hiperuricemia. El ácido úrico es soluble a un pH fisiológico, sin embargo en el ambiente ácido de los túbulos colectores del

riñón es posible que cristalice y ello produzca falla renal por nefropatía obstructiva. Por otra parte, se observó en estudios recientes que el ácido úrico soluble también puede inducir lesión renal por vasoconstricción (por ejemplo al disminuir el óxido nítrico endotelial, estimular oxidantes y activar el sistema renina-angiotensina).

Los linfoblastos son especialmente ricos en fósforo con un contenido cuatro veces mayor al de los linfocitos normales. La hiperfosfatemia se debería a una rápida liberación sin reutilización del fósforo, así como también a la disminución de la reabsorción proximal de fosfatos por aumento de la hormona paratiroidea. Los fosfatos tienen un transporte máximo muy bajo y rápidamente saturable (3,2 mg/min), por lo que pequeños cambios en su concentración plasmática determinan notorias variantes en su excreción urinaria. Luego de 24-48 horas de una sesión de quimioterapia, aumenta el aclaramiento de fosfatos de tres a veinticuatro veces con respecto a los valores basales, disminuye la reabsorción tubular en un 20% a 70% —probablemente a través del estímulo de la hormona paratiroidea (por hiperfosfatemia o hipocalcemia transitorias)— y aumenta su excreción por orina, con un modesto incremento en la concentración plasmática de fosfatos.

La hipocalcemia puede acompañar a la hiperfosfatemia y, probablemente, se deba a la precipitación tisular de fosfato de calcio o a una inadecuada actividad tubular de 1 alfa hidroxilasa renal, con niveles bajos de 1-25 dihidroxivitamina D₃.

Cuando el producto calcio-fósforo excede 60, existe riesgo de precipitación de fosfato de calcio en la microvasculatura y los túbulos renales, y puede manifestarse como insuficiencia renal. Algunas de las medidas terapéuticas destinadas a prevenir la hiperuricemia pueden predisponer a la enfermedad renal por hiperfosfatemia, por ejemplo, una alcalinización excesiva de orina puede precipitar cristalluria por fosfatos, dado que ellos precipitan a pH alcalino. Otra situación en la que puede exacerbarse la hiperfosfatemia es en presencia de acidosis metabólica, en la cual existe movilización de fosfatos del espacio intracelular al extracelular.

La urea plasmática puede aumentar por caída del filtrado glomerular, por lisis de las células tumorales y por catabolismo proteico inducido por corticoides; también la fiebre y el ayuno prolongado pueden elevar la urea.

La consecuencia más peligrosa del SLTA es la hiperpotasemia, que es secundaria a la liberación del potasio intracelular.

Diagnóstico

Anamnesis

Historia clínica completa

- Son de especial importancia los antecedentes de patologías renales y de la vía urinaria.
- Administración previa de corticoides (independientemente de la causa por la que fueron administrados).
- Si ya recibió tratamiento oncológico, fecha y tipo de última quimioterapia.

Examen clínico

- Especial atención al aspecto neurológico (evaluar trastornos de la conciencia, irritabilidad, temblores, tetania, confusión, estupor, visión borrosa, cefalea), estado hemodinámico (frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial, pulsos), estado de hidratación (edemas, tercer espacio), diuresis y pérdidas extrarrenales.
- Los pacientes con SLTA pueden presentar signos o síntomas secundarios a las alteraciones metabólicas anteriormente mencionadas y deben ser examinados. La hiperuricemia es la causa posible de náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, letargo, hematuria, oliguria y anuria.
- La precipitación de fosfatos de calcio puede manifestarse como cambios pruriginosos o gangrenosos en piel, inflamación en las articulaciones o inyección conjuntival.
- La hipocalcemia produce anorexia, vómitos, calambres, espasmos carpopedales, laringoespasmos, tetania, convulsiones, alteraciones de la conciencia, hipotensión, arritmias ventriculares, bloqueo y paro cardíaco.

Exámenes complementarios

- Laboratorio: hemograma, ionograma, calcemia, fosfatemia, ácido úrico, LDH, EAB, urea, creatinina, orina, (densidad, pH, cristaluria, proteinuria). En caso de encontrarse alterados, deben repetirse al menos dos veces al día.
- Electrocardiograma: evaluar signos de hiperpotasemia e hipocalcemia.
- Telerradiografía de tórax (frente y perfil): evaluar índice cardiorácico, presencia de masa mediastinal y derrame pleural.
- Ecografía abdominal renal: evaluar compromiso parenquimatoso u obstructivo de la vía urinaria.

Criterios de internación

Se internan todos los pacientes que al inicio de la enfermedad oncohematológica presenten:

- Factores de riesgo para SLTA.
- Compromiso previo de la función renal.
- Valores de ácido úrico elevado.
- Diuresis disminuida.
- Infiltración neoplásica de parénquima renal.
- Obstrucción ureteral o vascular renal de causa tumoral.

Tratamiento

Lo mejor es la prevención, por lo que las medidas que se mencionan a continuación deben instituirse aun cuando el paciente no presente alteraciones de laboratorio ni factores de riesgo. En los pacientes que presenten SLTA es necesario lograr la estabilidad metabólica previa al inicio del tratamiento quimioterápico. Sin embargo, existen situaciones en las cuales las alteraciones de laboratorio solo pueden ser mejoradas por el comienzo de la quimioterapia, como p. ej. los pacientes que presentan falla renal debido a la infiltración de la enfermedad de base.

En estos casos, el tratamiento deberá ser iniciado aun con valores alterados de la función renal, ya que la terapia específica de la enfermedad de base es la única manera de mejorar dichos valores, a pesar del riesgo que puede conllevar. En última instancia, la decisión del momento para comenzar con la terapia citotóxica específica será una decisión del médico hematocólogo.

Las medidas para prevenir el SLTA se basan en promover la diuresis, alcalinizar la orina, prevenir la hiperpotasemia, provocar la destrucción de la masa tumoral en forma paulatina y monitorear la función renal y el medio interno.

- Control estricto de peso y signos vitales (FC, FR, TA) cada 4 horas.
Control de ingresos/egresos. La caída de la diuresis y la presencia de hipertensión arterial en pacientes con SLTA son signos de importancia para predecir falla renal agudo y requerimiento de diálisis.
- Hidratación: con dextrosa al 5% más CLNa al 20%, para lograr una solución con 30-40 mEq/L, inicialmente sin potasio, a 3000 mL/m². Se aconseja una concentración inicial de sodio de entre 70-80 mEq/L, que debe resultar de la suma entre sodio aportado como CLNa y bicarbonato de Na. El objetivo de la hidratación es promover y mantener una diuresis mayor de 3 mL/kg/hora y conservar la densidad urinaria menor de 1.010. Se deberá tener en cuenta el estado de hidratación previa, la suma de aportes orales y parenterales y las pérdidas concurrentes.
- Alcalinización: bicarbonato de Na 1 molar 40 mEq/L, (manteniendo el sodio entre 70-80 mEq/L con el CLNa).

- Se deberá mantener el pH urinario entre 7-7,5. Por encima de estos valores existe riesgo de agravar los síntomas de hipocalcemia por el cambio del calcio ionizado a su forma no ionizada y favorecer la precipitación renal de hipoxantina y xantina, ambos precursores de ácido úrico, por la excesiva alcalinización urinaria.
 - Se deberá reducir el aporte si el bicarbonato sérico es mayor de 30mEq/L o el pH urinario es superior a 7,5.
 - Si la alcalinización urinaria no se alcanza y el bicarbonato plasmático es alto, se debe considerar la posibilidad de hiponatremia o hipocloremia; en el primer caso, es necesario disminuir el aporte hídrico y, en ambos, aumentar el aporte de ClNa; la orina ácida en presencia de alcalosis metabólica por administración de CO_3HNa sugiere disminución del volumen intravascular y deficiencia de cloro. En esta situación, disminuye el bicarbonato filtrado y aumenta su reabsorción, mientras se mantiene el pH elevado en sangre, pero bajo en orina.
 - Si el paciente presentara acidosis metabólica de difícil tratamiento a pesar de recibir las medidas antes mencionadas, deberá tenerse presente que en algunos niños con LLA, las alteraciones del metabolismo hepático pueden condicionar el desarrollo de acidosis láctica que imposibiliten la alcalinización. En estos casos, es necesario comenzar con el tratamiento quimioterápico sin esperar la normalización de los parámetros de laboratorio, ya que es la única forma de mejorar la acidosis.
 - Se recomienda la suspensión de las medidas de alcalinización en cuanto se hayan normalizado los valores de ácido úrico, dado que su mantenimiento no aporta beneficios y puede contribuir al agravamiento de los síntomas de hipocalcemia y al deterioro de la función renal por la precipitación de los precursores de ácido úrico y del fosfato de calcio.
 - Reducción del ácido úrico: allopurinol, 10 mg/kg/día o 300 mg/m²/día, dividido en tres tomas diarias, por vía oral. Se adecuará la dosis si existe caída del filtrado glomerular. Su indicación debe ser precoz, es decir, ante la sospecha de enfermedad que presente riesgo de SLTA.
 - Reducción de fosfatos: 2 g/día de carbonato de calcio vía oral en dosis repartidas en todas las comidas. Pueden administrarse 50 mg/kg/día de hidróxido de aluminio por vía oral con cada ingesta, pero se debe evitar

su administración prolongada, principalmente si hay insuficiencia renal, ya que no se eliminan y pueden provocar toxicidad neurológica y ósea. La utilización de quelantes de fósforo sólo reduce la absorción de la carga de fosfatos proveniente de la dieta, no siendo útil en la disminución de los fosfatos liberados por lisis celular. Por lo tanto, si no se ingieren alimentos no se requieren quelantes de fósforo.

- Diuréticos: su utilización es excepcional. No debe utilizarse si el paciente presenta signos de hipovolemia. Pueden contribuir a la precipitación intratubular de fosfatos y uratos en situación de hipovolemia, además de producir hiponatremia y aumento del ácido úrico en sangre. Si es necesario se podrá utilizar 1 mg/kg/dosis de furosemida, si el paciente se encuentra normovolémico con volumen urinario inferior al 65% de lo esperado sin que existieran pérdidas extrarrenales (vómitos, diarrea).
- Hiperpotasemia: no administrar potasio en el plan de hidratación. El tratamiento debe ser el habitual de esta alteración metabólica.
- Hipocalcemia: se trata solo si es sintomática con 100-200 mg/kg/dosis de gluconato de calcio, en forma endovenosa lenta, con monitoreo adecuado por el riesgo de bradicardia.
- Diálisis: su indicación es excepcional, si las medidas de prevención fueron tomadas en forma precoz y adecuada. Se indicará diálisis cuando la terapéutica convencional no sea exitosa para normalizar los disturbios hidroelectrolíticos o para restablecer el flujo urinario. La hemodiálisis convencional es más efectiva para corregir las anormalidades metabólicas, en particular la hiperfosfatemia. La diálisis peritoneal está contraindicada en pacientes con tumores abdominales y es más efectiva que la hemodiálisis para disminuir el ácido úrico.

La suspensión de las medidas de prevención de SLTA se hará en el siguiente orden:

1. Alcalinización con bicarbonato.
2. Allopurinol.
3. Hiperhidratación.

Utilización de urato oxidasa en el tratamiento de la hiperuricemia

La urato-oxidasa (UO) es una enzima proteolítica presente en muchos mamíferos aunque no en el ser humano, que degrada el ácido úrico a alantoina. Es sintetizada para su administración en seres humanos a partir de cultivos de *Aspergillus flavus*.

Es capaz de hacer descender los niveles de ácido úrico en forma drástica, cualquiera sea la causa de la hiperuricemia. Mientras que el ácido úrico es poco soluble y tiene tendencia a dar precipitados cristalinos, la alantoína es en extremo soluble y no cristaliza jamás a concentraciones que se alcanzan en los líquidos orgánicos. El tratamiento con UO representa una novedosa vía de metabolismo de ácido úrico en alantoína soluble y que no aumenta la producción de sustrato. Por otro lado, tiene la ventaja, sobre el allopurinol, de no aumentar los metabolitos precursores del ácido úrico, hipoxantina y xantina, los cuales potencialmente pueden precipitar en la nefrona distal cuando están elevados, sobre todo si la orina es alcalina, en forma opuesta a lo que ocurre con el ácido úrico que precipita en medio ácido.

Recientemente, la enzima fue producida por tecnología recombinante mediante la expresión del cDNA de urato oxidasa desde el *Aspergillus flavus* en el hongo *Saccharomyces cerevisiae*, lo que reditúa grandes cantidades de un producto puro (rasburicase); 100 U/kg de uricosime es equivalente a 0,15 mg/kg de la forma recombinante.

La droga reconstituida debe ser además diluida con 50 mL de solución salina y administrada a razón de 0,15 mg/kg en infusión de 30 minutos cada 24 horas por 5 a 7 días (no debe mezclarse con dextrosa).

Esta droga debe indicarse en casos de recaída de una enfermedad linfoproliferativa o en pacientes que presenten una o más de las siguientes alteraciones al inicio:

- Niveles de ácido úrico superiores a 7 mg/dL.
- Función renal inicialmente afectada.
- Recuento de leucocitos inicial mayor de 100 000/mm³.

Modalidades de administración

Vía de administración intramuscular o endovenosa. Posología: 100 unidades/kg/día por vía parenteral repartida en dos o tres dosis diarias, preferentemente en infusión endovenosa de 30 minutos; dosis máxima 2 000 unidades/día para pacientes con superficie corporal menor de 1 m² y 4 000 unidades/día para aquellos con superficie corporal mayor de 1 m². Se debe administrar durante el tiempo que se extiendan los distur-

bios metabólicos que llevan a la hiperuricemia (4-7 días).

A fin de asegurar una buena solubilidad se recomienda dejar el producto en contacto con el solvente durante un mínimo de 2 minutos antes de su administración. La UO no debe mezclarse con otros fármacos en la jeringa o tubuladura de la vía endovenosa. Para las infusiones se recomienda solución fisiológica.

No se debe asociar a allopurinol a fin de evitar la acumulación de metabolitos no cuantificables y de potencial efecto deletéreo (xantina, hipoxantina).

No requiere alcalinización de la orina, por lo cual no debe administrarse bicarbonato de Na con el plan de hidratación.

Todas las restantes medidas de prevención de lisis (hiperhidratación, quelantes) no deben suspenderse, ya que las otras alteraciones metabólicas del SLTA no serán mejoradas por la UO.

Si el tratamiento se prolonga más allá de los 15 días se puede presentar una resistencia a la enzima, producto de la generación de anticuerpos lábiles, pero luego de un tiempo se logran nuevamente respuestas terapéuticas si se requiere la utilización del producto.

Toxicidad

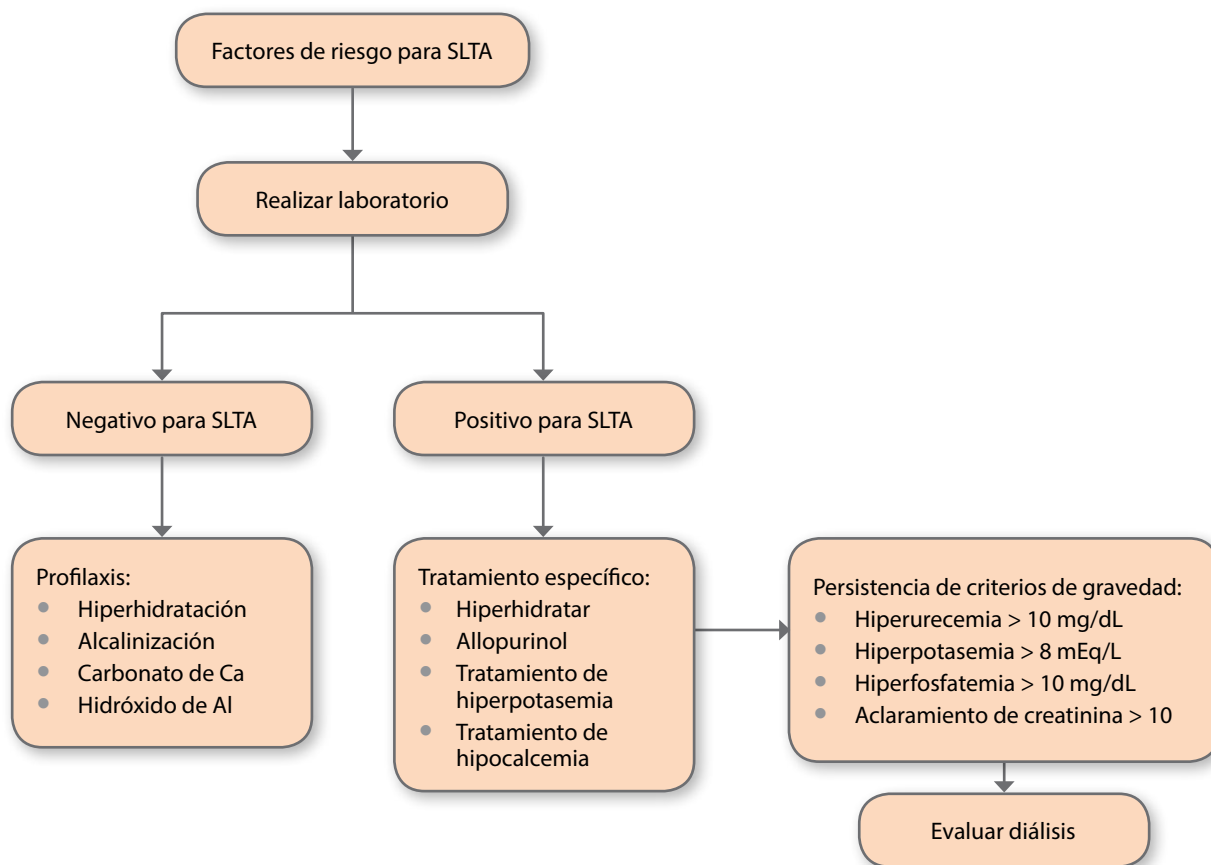
La toxicidad aguda es prácticamente nula, los fenómenos ligados a manifestaciones alérgicas a la enzima son poco frecuentes y pueden corresponder a mínimas manifestaciones cutáneas o episodios de broncoobstrucción. Excepcionalmente, se han descrito reacciones graves por lo que se recomienda disponer de elementos de reanimación junto al paciente.

Presentación

La UO se presenta como un polvo liofilizado estéril para la administración por vía endovenosa. Dosificación 1 000 unidades por ampolla (para ser almacenada a +8 °C).

Pronóstico

Para otorgar el alta de internación se requiere la resolución de las alteraciones metabólicas; también se tendrá en cuenta la enfermedad de base del paciente.



Bibliografía

Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2767-78.

Flombau CD. Metabolic emergencies in cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 322.

Goldman SC et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001; 97: 2998.

Monteverde M, Martin S. Insuficiencia renal aguda. En: Comité Nacional de Nefrología Pediátrica (ed). *Nefrología Pediátrica*. 2ª ed. Buenos Aires: Fundasap ediciones, 2008, p 574-94.

Rheingold SR, et al. Oncologic emergencies. En: Pizzo P, Poplak DG (eds). *Principles and practice of pediatric oncology*. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p 1177.

Extraído del Libro: Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. Segunda Edición. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2012. Para mayor información escribir a: info@journal.com.ar