

Síndrome de lisis tumoral (SLTA).

Atach R.¹, Bacigalup G.², Balestracci A.³, Bambic G.³, Camerano M.², Sosa C.², Lavergne M.¹

Definición:

Es una emergencia oncológica dada por la destrucción espontánea o inducida de células malignas, la liberación del contenido intracelular en el torrente sanguíneo y las consecuentes alteraciones metabólicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia) y clínicas, con riesgo de falla renal y muerte.

Fisiopatología:

La destrucción de las células neoplásicas genera liberación masiva de potasio, fosfatos y ácidos nucleicos.

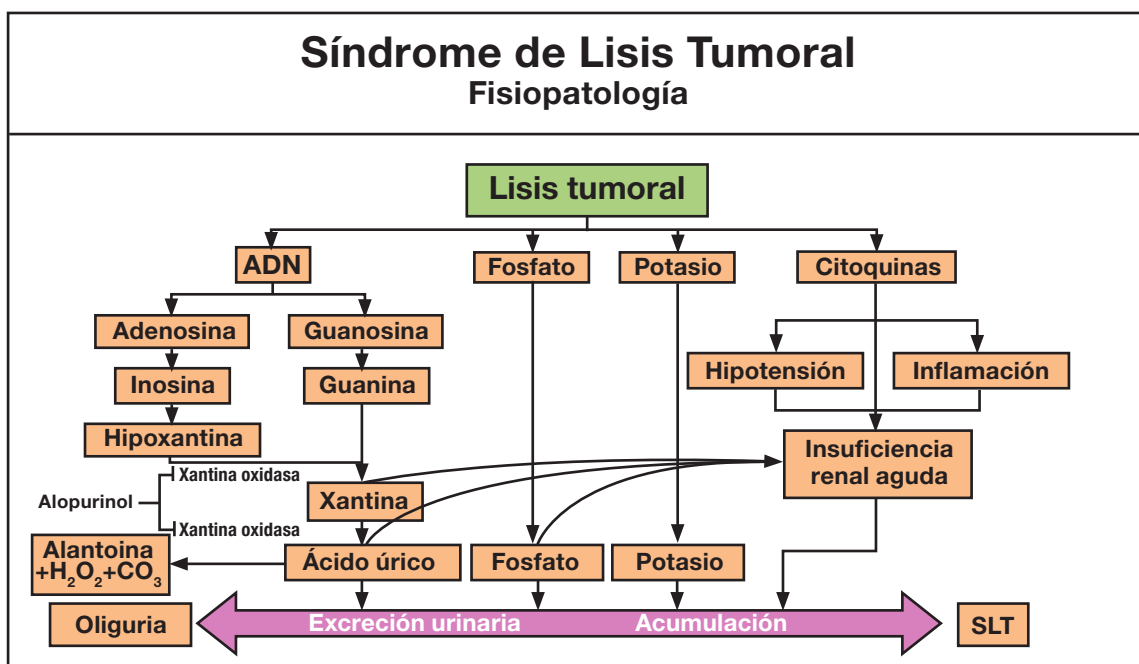
La hiperuricemia es la alteración metabólica más frecuente. Su exceso se produce por la degradación de las purinas originadas en la ruptura de ácidos nucleicos. El ácido úrico es filtrado libremente en el glomérulo y reabsorbido y secretado en el túbulo proximal. La nefropatía obstructiva se produce cuando se supera su capacidad de excreción y por la formación de cristales en el medio ácido tubular, en especial en casos de deshidratación. Otros mecanismos de injuria renal son: la acción proinflamatoria de los cristales, la inhibición de la proliferación celular

tubular por acción del ácido úrico y el aumento de la presión capilar, vasoconstricción e hipoflujos con la resultante isquemia renal.

Las células malignas hematológicas contienen más fosfato intracelular que las normales. La hiperfosfatemia se debe a una excesiva liberación sin suficiente reutilización. La formación y precipitación tubular de las sales de fosfato de calcio exagera la nefropatía obstructiva de la hiperuricemia y la disminución en la eliminación del mismo. La hipocalcemia consecuente aumenta la hormona paratiroidea con disminución de la reabsorción proximal de fosfatos y aumento de su excreción y precipitación tubular producto de la nefrocalcinosis.

La hiperpotasemia suele ser el primer desorden electrolítico evidenciado durante el SLTA y es la consecuencia más peligrosa por el riesgo de falla cardíaca y muerte. Se produce por la liberación del potasio intracelular y se agrava en los casos de hiperpotasemia debida a la falla renal instaurada.

Aprobado por el Comité de Normas del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde en octubre 2018



¹Hematología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

²Clínica Pediátrica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

³Servicio Nefrología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Manifestaciones clínicas y de laboratorio:

Pueden aparecer antes del comienzo de la quimioterapia o más frecuente entre 12 y 72 horas después de iniciada.

Los pacientes deben evaluarse en forma completa, priorizando los aspectos neurológicos, hemodinámico y de hidratación.

Es un cuadro metabólico donde debe mantenerse un alto índice de sospecha y apoyarse en el laboratorio para evitar diagnósticos tardíos.

Criterios de laboratorio

Presencia de 2 o más de los siguientes criterios:

- Uricemia >7 mg/ml o aumento superior a 25% del basal.
- Potasemia >6 mEq/L o aumento superior a 25% del basal
- Fosfatemia $>6,5$ mg/dl o aumento superior a 25% del basal.

Criterios clínicos

Presencia de alguno de los siguientes criterios:

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

Estratificación según el riesgo:

Riesgo bajo

- Tumores sólidos (con excepción de neuroblastomas y tumores germinales)
- Leucemia mieloide crónica.
- Leucemia mieloide aguda con < 25000 gb/ml y LDH $< 2 \times$ VN
- Linfoma linfoblástico E 1-2 con LDH VN
- Linfoma de células grandes E 1-2 con LDH VN
- Linfoma de Hodking

Riesgo intermedio

- LMA 25000-100000 gb/ml con LDH $< 2 \times$ VN
- LMA < 25000 gb/ml y LDH $> 2 \times$ VN
- LLA < 100000 gb/ml y LDH $< 2 \times$ VN
- Linfoma Burkitt o linfoblástico E 1 o 2 y LDH $< 2 \times$ VN
- Linfoma anaplásico de células grandes estadios 3 o 4
- Neuroblastoma, tumores germinales y neuroectodérmicos en estadios avanzados.

Riesgo alto

- LMA > 100000 gb/ml
- LLA > 100000 gb/ml
- Linfomas Burkitt o linfoblástico E 3 o 4 y/o LDH $> 2 \times$ VN

- Daño renal previo
- Laboratorio inicial con alteración de ácido úrico, potasio o fósforo.

Factores de riesgo:

De laboratorio

- Hiperuricemia
- Hiperpotasemia
- Hiperfosfatemia

Tipo de tumor

- LLA
- Linfoma de Burkitt/ Linfoma linfoblástico
- Tumores sólidos c/ alta tasa crecimiento y respuesta a quimioterapia

Características del tumor

- LDH inicial >1.500 u/dl
- Hiperleucocitosis $>25 \times 10^9/L$
- Compromiso masivo MO
- Enfermedad "Bulky" >10 cm
- Tumores quimiosensibles

Función renal

- ↓ flujo urinario (< 1 ml/h)
- IRA o IRC previa
- Compresión ureteral por tumor
- Hiperuricemia previa ($>4,5$ mg/dl)
- Ph urinario ácido <6 .

Estudios complementarios:

Deben ser realizados de forma seriada según el riesgo de cada paciente. En los casos de bajo riesgo se recomienda realizarlos cada 12 horas durante las primeras 72 horas desde el diagnóstico y luego según la evolución. En los pacientes de alto riesgo los estudios complementarios deben hacerse cada 4-6 horas.

En cada control se solicitarán:

- Hemograma.
- Estado ácido-básico.
- Ionograma.
- Calcio iónico y total.
- Fósforo.
- LDH.
- Urea.
- Creatinina.
- Acido úrico.
- Orina completa, incluidas densidad y pH urinario.
- Relación ácido úrico: creatinina (predictor al inicio del SLTA).

Otros estudios:

- Telerradiografía de tórax (evaluación de si-

lueta cardíaca y signos de sobrecarga de volumen)

- Ecografía renal y abdominal (buscar masa tumoral y signos de infiltración u obstrucción renal)
- ECG (signos de hiperpotasemia)
- Ecocardiograma.

Controles clínicos

- Balance ingresos-egresos cada 6 hs.
- Ritmo diurético cada 6 hs.
- Tensión arterial y signos de sobrecarga de volumen cada 6 hs.
- Control de peso cada 12 hs.

Tratamiento:

A) Hidratación

El objetivo es mantener un ritmo diurético elevado (> 3 ml/kg/h o 100 ml/m²/hora). Para esto, se recomienda, sobre todo en las primeras horas, realizar hiperhidratación por vía parenteral para asegurar el aporte de líquidos con 3000 ml/m²/día o en menores de 10 kg, 200 ml/kg/día. En todo momento, hay que controlar ritmo diurético y signos de sobrecarga de volumen y cuando la diuresis sea < 65% de los ingresos, pueden indicarse diuréticos, excepto en el caso de que exista uropatía obstructiva o hipovolemia.

No se recomienda:

- colocar potasio en los planes de hidratación al inicio
- la alcalinización urinaria con bicarbonato de sodio debido a la precipitación de fosfato de calcio y la producción de alcalosis metabólica.

B) Hiperuricemia

Se cuenta con dos recursos: allopurinol o urato-oxidasa. El allopurinol disminuye la formación de ácido úrico por inhibición competitiva de la xantina-oxidasa, por lo que no afecta el úrico ya formado y promueve la acumulación de sus precursores (xantina e hipoxantina). Se administra a una dosis de 10 mg/kg/d o 300 mg/m²/d cada 8 h por vía oral (dosis máxima de 800 mg/d). La dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal. El allopurinol debe iniciarse 12-24 h antes de comenzar la quimioterapia y mantenerse por 3-7 días (según evolución y resultados de laboratorio) hasta la normalización de los valores de ácido úrico y glóbulos blancos.

El rasburicase es una forma recombinante de enzima urato-oxidasa que cataliza la oxidación de ácido úrico a alantoína. Cuando es administrada a 0,15 o 0,20 mg/kg en 50 ml de solución salina normal en infusión endovenosa, en 30 minutos cada 24 horas (excepcionalmente cada 12

horas durante las primeras 24 a 72 horas), casi todos los pacientes (99%) responden con una reducción aproximada del 88 % en los niveles de ácido úrico, antes de las 4 horas siguientes a la primera dosis, con respuesta sostenida de niveles normales y aún no detectables virtualmente en todos los pacientes durante 5 a 7 días de tratamiento. Debe reservarse su uso a aquellos pacientes de alto riesgo y/o que tengan al inicio de su evolución niveles de ácido úrico mayores a 8mg/ml; en los pacientes de riesgo intermedio puede utilizarse una dosis única inicial. Un reciente estudio multicéntrico ha revelado que dosis entre 1 a 5 mg son suficientes para el manejo de la hiperuricemia en el SLTA en niños.

Tratamiento según riesgo:

BAJO: control clínico.

INTERMEDIO: hidratación y allopurinol – rasburicase (única dosis).

ALTO: hidratación y rasburicase.

C) Hiperpotasemia

Con niveles de potasio entre 6 a 7 mEq/l y asintomáticos, se debe administrar resinas de intercambio catiónico (resinas de calcio) o Kayexalato® 1 g/kg/dosis mezclada con sorbitol al 50% vía oral. El paciente debe permanecer monitorizado, ya que sus efectos son impredecibles y pueden tardar más de 24 horas (la administración rectal en pacientes neutropénicos está contraindicada por el riesgo de bacteriemia).

En caso de cambios en el ECG (ensanchamiento QRS, onda T elevada) es fundamental la estabilización de la membrana de las células cardíacas mediante la administración de gluconato de calcio al 10%, lentamente (alrededor de 5 a 10 minutos) endovenoso: 0,5 a 1 ml/kg. Debe administrarse con precaución por el riesgo de bradicardia (requiere monitoreo).

Otras medidas de emergencia ante los cambios electrocardiográficos antes mencionados son:

- Agonistas b₂ en nebulizaciones por 10 minutos. Su comienzo de acción es rápido y dura 2-4 h. estimula el ingreso de K al interior celular.
- Glucosa: 0,5-1g/kg + insulina corriente 0,3 U/g de glucosa, vía intravenosa, a pasar en 2 h. También estimula el ingreso de K al interior celular. Su comienzo de acción es de 15-30 minutos y dura 2 h.
- Bicarbonato de sodio: 1-2 mEq/kg, vía intravenosa. El comienzo de acción es a los 15 minutos. Es útil ante la presencia de acidosis metabólica severa.

D) Hiperfosfatemia

Se debe realizar restricción dietética de fosfatos, hidratación adecuada y quelantes intestinales de fosfatos: carbonato de calcio con las comidas a dosis de 50 mg/kg/día de calcio elemental e hidróxido de aluminio a una dosis de 50-100 mg/kg/día, vía oral, cada 8 h durante dos días como máximo (para evitar la intoxicación aluminica).

E) Hipocalcemia

Es secundaria a la formación de cristales de fosfato de calcio que ocurre cuando el producto fósforo-calcio alcanza valores por encima de 58. Se recomienda su tratamiento solo ante síntomas de compromiso neuromuscular y hasta el control de los mismos. Se indica gluconato de calcio

10% a 1-2 ml/kg, vía intravenosa, a pasar en 10 minutos

Terapia de reemplazo renal

Es excepcional, durante la misma no se suspende el tratamiento de la enfermedad de base.

La elección de la modalidad dialítica dependerá del centro, la experiencia del equipo tratante, la disponibilidad de equipo/materiales para la modalidad elegida, además de la estabilidad hemodinámica del paciente.

Indicaciones:

- Oligoanuria
- Sobrecarga de volumen
- Síndrome urémico
- Hiperuricemia (> 10 mg/dl)
- Hiperfosfatemia (> 10 mg/dl) con síntomas de hipocalcemia
- Hiperpotasemia (> 7 mEq/L)

Dado que la liberación de sustancias por las células tumorales producto de la lisis es cons-

tante, se prefieren las modalidades continuas (TRRC) a la modalidad intermitente (hemodiálisis), reduciendo así el riesgo de hiperpotasemia o hiperfosfatemia de "rebote". Aunque la TRRC se reserva para pacientes críticos con compromiso o inestabilidad hemodinámica.

La hemodiálisis (HD) presenta como ventaja la rápida corrección de potasio y ácido úrico. Pero la extracción de fósforo es baja, y tiempo dependiente.

Las transiciones entre una y otra modalidad son comunes y reflejan las necesidades cambiantes de los pacientes durante su curso de injuria renal aguda.

La diálisis peritoneal no es de elección, ya que el aclaramiento del ácido úrico y del fósforo es baja y además se encuentra contraindicada en pacientes con masa abdominal. Pese a esto, en pacientes con riesgo de lisis tumoral que no presenten masa abdominal, ante la imposibilidad de realizar otra modalidad dialítica puede intentarse la DP. En algunos casos ha demostrado ser efectiva, sobre todo cuando la indicación dialítica se basa en la presencia de hiperpotasemia refractaria al tratamiento médico.

Conclusiones:

- El riesgo de SLTA es máximo dentro de las primeras 72 a 96 horas de tratamiento, una vez superado este período se irán suspendiendo paulatinamente todas las medidas de prevención comenzando con las farmacológicas. La hidratación es la última medida que se retira.
- Informar al terapeuta y al nefrólogo del estado del paciente.
- El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno disminuyen la morbimortalidad de estos pacientes.

Bibliografía

1. Burns R, Topoz I, Reynolds S. Tumor Lysis Syndrome: Risk Factors, Diagnosis, and Management. *Pediatr Emerg Care* 2014; 30(8):571-6
2. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med*. 2011; 364(19): 1844-1854
3. Delgado M y col. síndrome de lisis tumoral. Revisión bibliográfica a 90 años de su descripción. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2018;38(2): 148-59
4. Soporte clínico, oncológico y cuidados paliativos en el paciente pediátrico. Editor Dr. Cacciavillano. 1ª ed. - Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2013. ISBN 978-987-28811-1-5
5. Guía para el manejo clínico del síndrome de lisis tumoral agudo. Comité Nacional de Hematología. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(1):77-82 / 77.
6. Yu X, Liu L, Nie X, Li J, Zhang J, Zhao L, Wang X. The optimal single-dose regimen of rasburicase for management of tumour lysis syndrome in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017 feb;42(1):18-26.
7. Perry Wilson F, Berns J. Tumor Lysis Syndrome: New challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014 Jan; 21(1):18-26.