

Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral *Recommendations for tumor lysis syndrome management*

Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional^a

RESUMEN

El síndrome de lisis tumoral representa una complicación potencialmente letal provocada por la liberación masiva de ácidos nucleicos, potasio y fosfato hacia la circulación como resultado de la lisis de células neoplásicas, las cuales se caracterizan por una rápida capacidad de proliferación y alta sensibilidad a fármacos. Esto puede ocurrir de forma espontánea antes del inicio del tratamiento y agravarse luego de haberse iniciado la quimioterapia. Presenta una alta mortalidad. Su prevención continúa siendo la medida terapéutica más importante. El cuadro clínico se caracteriza por la existencia de trastornos del metabolismo hidroelectrolítico, en particular, hipercalemia, hiperfosfatemia e hiperuricemia y por la aparición de una lesión renal aguda. Una adecuada intervención terapéutica implica hidratación intravenosa y medidas para prevenir o corregir las alteraciones metabólicas. En este artículo, se proponen lineamientos para seguir tanto en la etapa diagnóstica como en el tratamiento de esta complicación.

Palabras clave: *síndrome de lisis tumoral, hiperpotasemia, hiperuricemia, pediatría.*

ABSTRACT

The tumor lysis syndrome represents a potentially lethal complication caused by the massive release of nucleic acids, potassium and phosphate into the circulation as a result of the lysis of neoplastic cells, which are characterized by a rapid proliferation capacity and high sensitivity to drugs. This may occur spontaneously prior to the start of treatment, becoming worse after the initiation of chemotherapy. It presents a high mortality; its prevention continues being the most important therapeutic measure. The clinical picture is characterized by the existence of hydroelectrolytic metabolism disorders, in particular hyperkalemia, hyperphosphatemia and hyperuricemia and by the appearance of an acute renal lesion. Adequate therapeutic intervention involves intravenous hydration and measures to prevent or correct metabolic alterations. This article proposes guidelines to follow both in the diagnostic stage and in the treatment of this complication.

Key words: *tumor lysis syndrome, hyperkalemia, hyperuricemia, pediatrics.*

Cómo citar: Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):S59-S63.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de lisis tumoral (SLT) constituye, luego de las infecciones, la emergencia oncológica más frecuente, que puede generar, al comienzo del tratamiento, gran morbimortalidad en los pacientes.¹ Este documento está dirigido a médicos en formación, médicos pediatras y especialistas encargados del cuidado de niños con cáncer. Su objetivo es actualizar los conocimientos para adecuar la prevención y el tratamiento según la patología oncológica del paciente.

DEFINICIÓN

Conjunto de anomalías metabólicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia) y las alteraciones clínicas que estas generan: insuficiencia renal, arritmias cardíacas, convulsiones y muerte, desencadenada por la destrucción espontánea o inducida por el tratamiento de células malignas.^{2,3} Se observa con más frecuencia en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma de Burkitt luego de haberse iniciado la quimioterapia, pero también puede ser espontánea en otros tipos de tumores con alta tasa de proliferación, de gran tamaño o con marcada sensibilidad a la quimioterapia.^{4,5}

Correspondencia:

Dra. Viviana Bacciedoni:
vbacciedoni@hotmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 24-5-2019

Aceptado: 20-8-2019

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.S59>

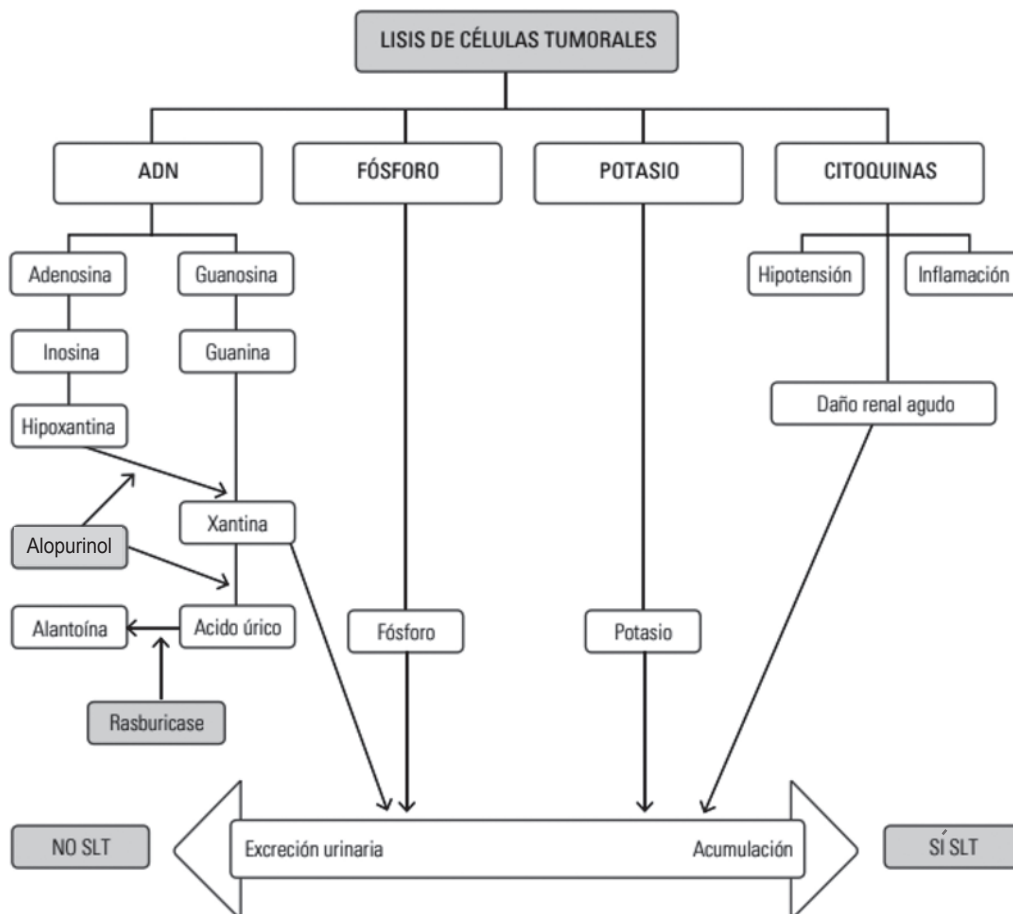
^a Dra. Viviana Bacciedoni, Dra. Alejandra Casanovas y Dra. Marta Lavergne

FISIOPATOLOGÍA

La destrucción de células tumorales, ya sea inducida o espontánea, provoca la liberación masiva de ácidos nucleicos, potasio y fósforo. La fragmentación de los ácidos nucleicos libera purinas, que son metabolizadas a ácido úrico, que, al llegar a una concentración crítica, se precipitan en los túbulos renales en forma de cristales y generan daño local y el subsiguiente daño renal. Existen factores predisponentes para la generación del daño renal, tales como la deshidratación previa, la orina ácida (por disminución de la solubilidad), el daño renal preexistente, la infiltración por células neoplásicas y/o la obstrucción del flujo urinario.^{1,6-8} La hiperfosfatemia se debe a una rápida liberación sin reutilización del fósforo (los linfoblastos poseen hasta cuatro veces más fósforo que las células normales), así como también a la

disminución de la eliminación renal. Como consecuencia de la hiperfosfatemia, se produce la precipitación de sales de fosfato de calcio y, secundariamente, hipocalcemia. La capacidad de reabsorción renal se ve superada cuando la razón fósforo/calcio se aproxima a 60, lo que produce la precipitación de calcio en los tejidos. Esta puede ser exacerbada por la alcalinización en el túbulo renal y puede sumar más daño al ya provocado por el ácido úrico. La disminución aguda del calcio sérico, con el aumento de los niveles de paratohormona y, por ende, la disminución de la reabsorción de fosfatos a nivel renal, aumenta el riesgo de precipitación a nivel tubular y, lo que es más importante, lleva a la aparición de síntomas asociados a hipocalcemia: neuromusculares, neurológicos y, eventualmente, la muerte por arritmias cardiovasculares. La hiperkalemia se debe a la liberación de potasio de las células,

FIGURA 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la lisis tumoral



SLT: síndrome de lisis tumoral.

Referencia: Síndrome de lisis tumoral agudo, cap. 9, Instituto Nacional del Cáncer.⁹

sumada a las alteraciones de su excreción por el daño renal más la acidosis secundaria. Es la consecuencia más peligrosa del SLT por el riesgo de arritmias potencialmente fatales que provoca.^{1,6} En la *Figura 1*, se analizan los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el SLT.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

El SLT se define por la presencia de 2 o más de los siguientes **criterios de laboratorio** entre los 3 y los 7 días de haberse iniciado el tratamiento:⁶

- Uricemia > 7 mg/ml.
- Potasemia > 6 mEq/l.
- Fosfatemia > 6,5 mg/dl.

El daño tisular se define por la presencia de alguno de los siguientes **criterios clínicos**:

- Oligoanuria o sobrecarga hídrica.
- Arritmia y muerte súbita.
- Convulsiones focales o generalizadas.

Pese a que la hipocalcemia no es considerada criterio diagnóstico de laboratorio, cualquier manifestación clínica neuromuscular que esta produzca constituye, de por sí, SLT agudo.^{6,7,10}

GRUPOS DE RIESGO

En la *Tabla 1*, se describen las características de los grupos de riesgo para presentar SLT según el diagnóstico oncológico. La probabilidad de padecerlo es del 1 % para los pacientes de bajo riesgo, del 1-5 % para los de riesgo intermedio y mayor del 5 % para los de alto riesgo.⁶

MANEJO CLÍNICO

Los pacientes deben evaluarse exhaustivamente y en forma completa, priorizando la información en los siguientes aspectos: *neurológico* (trastornos de conciencia, irritabilidad, temblores, tetania, confusión, estupor, visión borrosa, cefalea); *hemodinámico* (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial, pulsos); *hidratación* (edemas, tercer espacio, diuresis y pérdidas extrarrenales, balance de ingresos y egresos, peso).

Estudios complementarios. Se deben realizar los siguientes estudios de laboratorio:⁵

- Hemograma.
- Estado ácido-básico.
- Ionograma.
- Calcio iónico y total.
- Fósforo.
- Lactato deshidrogenasa (LDH).
- Urea.
- Creatinina.
- Ácido úrico.
- Orina completa, incluidos densidad y pH urinario.
- Relación entre ácido úrico y creatinina (predictor al inicio del SLT) mayor del 1 %.

Estos controles se deben realizar cada 12 h al comienzo y hasta las 72 h desde el diagnóstico; posteriormente, según la evolución. En los pacientes de alto riesgo, es conveniente realizarlos cada 4-6 h.¹⁰

Tabla 1. Grupos de riesgo según el diagnóstico oncológico

Características	Riesgo alto	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Linfomas	Linfomas linfoblásticos o Burkitt en estadios 3 o 4 y/o LDH > 2 veces el VN.	Linfoma no Hodgkin. Linfoma anaplásico de células grandes en estadios 3 o 4. Linfoma linfoblástico en estadios 1 o 2 y LDH < 2. Linfoma de Burkitt en estadios 1 o 2 y LDH < 2.	Linfoma linfoblástico en estadios 1-2 con LDH de VN. Linfoma de células grandes en estadio 1-2 con LDH de VN.
Leucemia linfoblástica aguda	> 100 000 leucocitos.	< 100 000 leucocitos.	
Leucemia mieloblástica aguda	> 100 000 leucocitos.	25 000-100 000 bl/ml con LDH < 2 del VN. < 25 000 bl/ml y LDH < 2 del VN.	< 25 000 bl/ml y LDH > 2 del VN.
Otras neoplasias		Neuroblastomas y tumores germinales.	Tumores sólidos. Leucemia mieloide crónica.
Otros	Daño renal previo, si aparece daño renal. Análisis de laboratorio inicial con alteración de ácido úrico, potasio o fósforo.		

LDH: lactato deshidrogenasa; bl/ml: blastos por mililitro; VN: valor normal.

Otros estudios:⁵ ecografía renal y abdominal, ecocardiograma, electrocardiograma (hipercalemia), telerradiografía de tórax.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

a. Medidas generales

- Aumentar el flujo urinario: hiperhidratación con 3000 ml/m²/día o, en menores de 10 kg, 200 ml/kg/día (para lograr un ritmo diurético de 3 ml/kg/hora o 100 ml/m²/hora). Si no se logra una diuresis adecuada, pueden utilizarse diuréticos (furosemida a razón de 1 mg/kg intravenosa cada 6 horas), a excepción de que exista uropatía obstructiva o hipovolemia.^{11,12} No es recomendable, al inicio del tratamiento, colocar en los planes de hidratación potasio, calcio o fósforo, debido al riesgo de hipercalemia, hiperfosfatemia y precipitación de fosfato de calcio.^{11,12} Es importante considerar que estas pautas de manejo tienen sentido en el contexto de un paciente normohidratado; de lo contrario, al cálculo de requerimientos hídricos debe sumarse el déficit previo y las pérdidas concurrentes. La administración de bicarbonato de sodio no está actualmente recomendada, dado que no existen evidencias que justifiquen su utilización y se agrega el riesgo de precipitación de sales de fosfato de calcio.^{1,7,8}
- Disponer de un buen acceso venoso.
- Se recomienda informar al terapeuta y al nefrólogo acerca del estado del paciente.

b. Tratamiento de la hiperuricemia

Las opciones terapéuticas son alopurinol o urato-oxidasa.

En la *Figura 2*, se ilustra el metabolismo del ácido úrico y los sitios de acción de rasburicase y alopurinol.

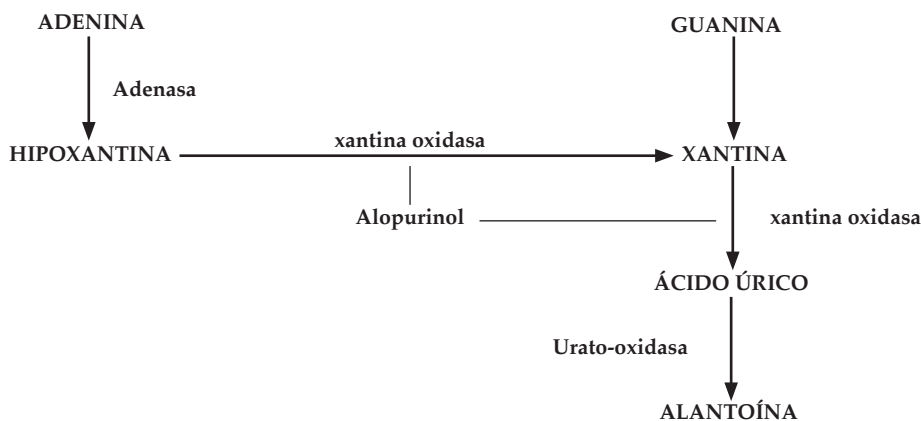
- Alopurinol.¹¹ Actúa como un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa. Provoca la disminución de la formación de ácido úrico y reduce el riesgo de uropatía obstructiva. Se debe considerar que aumenta las concentraciones de xantina e hipoxantina (pueden agravar la nefropatía). Sus efectos adversos son erupción cutánea, hepatotoxicidad, hipereosinofilia.¹²

Dosis: por vía oral, se puede utilizar a razón de 100 mg/m²/dosis, 3 veces por día o 5-10 mg/kg/día divididos en 3 dosis diarias (máximo de 800 mg/día). La dosis por vía endovenosa es de 200-400 g/m²/día dividida en 1-3 dosis diarias (máximo de 600 mg/día). En caso de insuficiencia renal, se recomienda el ajuste de la dosis.

Este tratamiento debe iniciarse 12-24 h antes del inicio de la quimioterapia y se recomienda mantenerlo entre 3 y 7 días, hasta la normalización de los valores de ácido úrico y glóbulos blancos.¹²

- Urato-oxidasa.⁶ Tal como se ve en la *Figura 2*, esta enzima cataliza la oxidación de ácido úrico a alantoína, que es significativamente más soluble y menos tóxica que el ácido úrico. En la actualidad, se utiliza la enzima recombinante rasburicase, que presenta menor riesgo de hipersensibilidad. La dosis recomendada es de 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 24-72 horas), durante 1-5 días. Provoca la disminución de 2,5 mg de ácido úrico en 4 h. Su uso está contraindicado en el déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Efectos adversos: anafilaxia,

FIGURA 2. Metabolismo del ácido úrico y sitios de acción de rasburicase y alopurinol¹²



erupción cutánea, hemólisis, fiebre, neutropenia, dificultad respiratoria. Por tratarse de una droga de mayor costo y no siempre disponible en nuestro medio, debe reservarse su uso, por el momento, a aquellos pacientes de alto riesgo y/o que tengan, al inicio de su evolución, niveles de ácido úrico mayores de 8 mg/ml. En los pacientes de riesgo intermedio, puede utilizarse una dosis única inicial. El rasburicase es un agente uricolítico potente y de rápida acción, por lo que el tratamiento antineoplásico puede ser instituido con seguridad dentro de las 4-24 horas en la inmensa mayoría de los casos.

Tratamiento de las alteraciones metabólicas:

- **Hiperfosfatemia:** hidratación adecuada. Quelantes intestinales de fosfato: 1. Carbonato de calcio: debe administrarse con las comidas en dosis de 50 mg/kg/día (2 g/día) de calcio elemental. 2. Hidróxido de aluminio: la dosis es 50 mg/kg/día, por vía oral, cada 8 horas durante dos días como máximo (para evitar la toxicidad acumulativa del aluminio). En la hiperfosfatemia grave, se recomienda la hemodiálisis o la diálisis peritoneal.

- **Hipercalcemia:** como primera instancia, se debe suspender el aporte de potasio tanto endovenoso como oral. En los pacientes asintomáticos, se recomiendan resinas de intercambio catiónico, kayexalate®, a razón de 1 g/kg/dosis cada 6 h, por vía oral o rectal. Estos pacientes deben estar monitorizados.

En los pacientes sintomáticos (alteraciones del electrocardiograma con aparición de ondas T y depresión del segmento ST), se debe realizar el tratamiento con gluconato de calcio al 10%: 0,5 ml/kg, por vía intravenosa, para pasar en 15 minutos, con control electrocardiográfico permanente (el objetivo es estabilizar la membrana de las células cardíacas). Otras medidas son glucosa: 0,5-1 g/kg + insulina 0,3 U/g de glucosa, por vía intravenosa, para pasar en 2 h; agonistas beta-2 en nebulizaciones por 10 minutos. Se considera hipercalcemia grave la concentración plasmática mayor de 8 mEq/l, con ensanchamiento del QRS y modificación del ritmo ventricular.¹²

- **Hipocalcemia:** solo se tratan los pacientes sintomáticos (gluconato de calcio al 10% a razón de 1-2 ml/kg, por vía intravenosa, para pasar en 10 minutos).

Diálisis urinaria: cuando la terapéutica conservadora no es suficiente para normalizar las alteraciones hidroelectrolíticas y/o restablecer

el flujo urinario, será necesaria la diálisis. Las indicaciones, así como el protocolo específico, son competencia del nefrólogo. La hemodiálisis convencional resulta más efectiva para corregir las anomalías metabólicas (en particular, la hiperfosfatemia) y la hemofiltración continua puede ser útil en los pacientes muy graves con alteraciones hemodinámicas. La diálisis peritoneal es menos eficaz para eliminar el ácido úrico que la hemodiálisis; no es útil para eliminar fosfatos y, en los pacientes con masa tumoral abdominal, está contraindicada. Es muy importante tener en cuenta que, durante la diálisis, no se debe suspender el tratamiento de la enfermedad de base, pero se debe considerar la nefrotoxicidad de los fármacos que se utilicen.^{1,7,9,12}

Dado que el riesgo de SLT es máximo dentro de las primeras 72-96 horas de tratamiento, una vez superado este período, se irán suspendiendo paulatinamente todas las medidas de prevención. La hidratación es la última medida que se retira. ■

REFERENCIAS

1. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011; 364(19):1844-54.
2. Strauss PZ, Hamlin SK, Dang J. Tumor Lysis Syndrome: A Unique Solute Disturbance. *Nurs Clin North Am.* 2017; 52(2):309-20.
3. Rahmani B, Patel S, Seyam O, Gandhi J, et al. Current understanding of tumor lysis syndrome. *Hematol Oncol.* 2019 [Epub ahead of print].
4. Massera G, Jankovic M. Tumor lysis syndrome, case report and review of the literature. *Ann Oncol.* 1997; 8(1):97.
5. Rheingold S, Lange B. Oncologic emergencies. En: Pizzo P, Poplack D. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:84-91.
6. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010; 149(4):578-86.
7. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008; 26(16):2767-78.
8. Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(2):164-76.
9. Cacciavillano W (ed.). *Soporte clínico oncológico y cuidados paliativos en el paciente pediátrico.* Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2017.
10. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127(1):3-11.
11. Bessmertry O, Robitaille L, Cairo M. Rasburicase: a new approach for preventing and for treating tumor lysis syndrome. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(32):4177-85.
12. Comité Nacional de Hematología. Guía para el manejo clínico del síndrome de lisis tumoral agudo. *Arch Arg Pediatr.* 2011; 109(1):77-82.