

Guía para el manejo clínico del síndrome de lisis tumoral agudo

Guideline for management of tumor lysis syndrome

Comité Nacional de Hematología*

RESUMEN

El manejo adecuado del síndrome de lisis tumoral agudo es fundamental para seguir mejorando la supervivencia y el tratamiento de pacientes con enfermedades oncohematológicas. Esta guía establece los criterios clínicos y de laboratorio para definir el diagnóstico, detalla el plan de estudios de laboratorio a realizar inicialmente, enuncia criterios de estratificación por factores de riesgo y enumera las pautas de manejo para su prevención y tratamiento, y el de sus complicaciones.

Palabra clave: síndrome de lisis tumoral agudo, hiperuricemia, hipercalemia insuficiencia renal, leucemia.

SUMMARY

A right management of the tumor lysis syndrome is essential for the ongoing improvement in survival and treatment of patients with hematological malignancies. This guide establishes clinical and laboratory criteria for confirming diagnosis, states initial laboratory tests, enumerates risk factors-based stratification criteria, and develops guidelines for prevention and treatment of the syndrome and its complications.

Palabras clave: tumor lysis syndrome, hiperuricemia, hipercalemia, renal failure, leukemia.

INTRODUCCIÓN

Este documento está dirigido a médicos en formación, médicos pediatras y especialistas encargados del cuidado de niños con cáncer. Su objetivo es aportar lineamientos para el manejo del síndrome de lisis tumoral agudo (SLTA) en nuestro país y, actualizar los conocimientos alcanzados hasta el momento.

DEFINICIÓN

- Es un conjunto de anormalidades metabólicas (hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalemia e hipocalcemia) con riesgo potencial de fallo renal y muerte.^{1,2}
- Constituye una emergencia clínica y oncológica desencadenada por la destrucción espontánea o inducida de células malignas.^{1,2}
- Se observa con más frecuencia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y linfoma de Burkitt luego de iniciada 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.^{3,4}

FISIOPATOLOGÍA^{4,5}

El factor desencadenante del SLTA es la liberación de grandes cantidades de potasio, fosfatos y ácidos nucleicos secundaria a la destrucción de las células neoplásicas.

La alteración más frecuente 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. Como el principal sitio de eliminación del ácido úrico es el riñón, cuando se supera la capacidad ex-

Correspondencia:
Dra. Graciela Elena
graelena@hotmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-11-10
Aceptado: 30-11-10

* **Integrantes:** Dra. Graciela Elena; Dra. Alejandra Cedola; Dra. Anahí Ramos; Dra. María Cristina Rapetti; Dr. Néstor Rossi; Dr. Rodrigo Parias Nucci; Dra. Marcela Gutiérrez; Dra. Marta Lavergne; Dra. Mercedes Morici; Dra. Viviana Bacciedoni y Dr. Hugo Donato.

cretora del túbulo renal se produce hiperuricemia. A pH fisiológico, el ácido úrico es soluble, pero es posible que en el ambiente ácido de los túbulos colectores del riñón se cristalice y lleve entonces a fallo renal por nefropatía obstructiva. La hiperfosfatemia se debería a una rápida liberación sin reutilización del fósforo, así como también a la disminución de la eliminación renal. Como consecuencia de la hiperfosfatemia se produce precipitación de sales de fosfato de calcio y secundariamente hipocalcemia.

El SLTA se asocia con disminución de la reabsorción proximal de fosfatos debido al aumento de la hormona paratiroidea inducido por la hipocalcemia.

Por lo tanto, en estos pacientes se incrementa la excreción urinaria de fosfatos, lo cual aumenta el riesgo de nefrocalcinosis u obstrucción tubular a partir de la precipitación de fosfato de calcio. La urea plasmática puede aumentar por caída del filtrado glomerular, por lisis de las células tumorales y por catabolismo proteico inducido por el uso de corticoides. La consecuencia más peligrosa del SLTA es la hipercalemia, debida a la liberación del potasio intracelular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Criterios de laboratorio

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

- Uricemia >8 mg/ml o aumento superior a 25% del basal.
- Potasemia >6 mEq/L o aumento superior a 25% del basal.

- Fosfatemia >5 mg/dl o aumento superior a 25% del basal.

En las recomendaciones del año 2010 ya no se utiliza como criterio diagnóstico la hipocalcemia $\leq 1,75$ mmol/L o disminución del 25% del basal.

Criterios clínicos

El daño tisular se define por la presencia de alguno de los siguientes criterios:⁶

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

Manifestaciones clínicas⁷

La sintomatología está determinada por las alteraciones metabólicas existentes y sus consecuencias, así como por los síntomas de la enfermedad oncológica de base:

- Náuseas, vómitos, diarrea.
- Anorexia.
- Letargo.
- Hematuria, fallo renal.
- Retención hídrica, hipervolemia.
- Convulsiones.
- Fallo cardíaco, arritmias, hipotensión arterial.
- Tetania, calambres.
- Muerte súbita.

Los síntomas pueden aparecer antes del comienzo de la quimioterapia, pero se observan más frecuentemente entre 12 y 72 horas después de iniciada.

Estratificación según riesgo

En la *Tabla 1* se observa la estratificación por grupos de riesgo para las distintas neoplasias.⁶

TABLA 1. Estratificación por grupos de riesgo

Tipo de tumor	Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo bajo
Linfoma	Burkitt	Burkitt	Hodgkin
	Linfoblástico Estadio avanzado LDH >2 x ULN	Linfoblástico Estadio temprano LDH <2 x ULN	Folicular Malt
Leucemia linfoblástica aguda	Leucocitos $\geq 100 \times 10^9/L$ LDH >2 x ULN	Leucocitos <100 x 10 ⁹ /L LDH <2 x ULN	
Leucemia mieloblástica aguda	Leucocitos $\geq 100 \times 10^9/L$	Leucocitos 25 - 100 x 10 ⁹ /L LDH >2 x ULN	Leucocitos <25 x 10 ⁹ /L LDH < 2 x ULN
Otras neoplasias hematológicas		Rápida proliferación celular Buena respuesta a la quimioterapia	Leucemia mieloide crónica Leucemia linfática crónica
Tumores sólidos		Neuroblastoma Tumor de células germinales	Otros

ULN: Valor normal de LDH según el laboratorio.

La probabilidad de presentar un SLTA es de 1% para los pacientes de bajo riesgo, 1-5% para los de riesgo intermedio y mayor del 5% para los de alto riesgo.⁶

Las alteraciones renales, como hiperuricemia preexistente, bajo flujo urinario, deshidratación, oliguria o fallo renal predisponen a los pacientes a cambiar a un escalón más alto en la estratificación del riesgo.⁶

Factores de riesgo

En la *Tabla 2* se observan los distintos parámetros que se consideran factores de riesgo.⁷

Estudios complementarios

Se deben realizar los siguientes estudios de laboratorio:⁴

- 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).

Tabla 2. Factores de riesgo

Datos de laboratorio	Hiperuricemia Hipercaliemia Hiperfosfatemia
Tipo de tumor	Linfoma de Burkitt Linfoma linfoblástico Leucemia linfoblástica aguda Tumores sólidos con alta tasa de crecimiento y respuesta a la quimioterapia
Características del tumor	Enfermedad "Bulky" >10 cm LDH inicial >1.500 u/dl Hiperleucocitosis >25 x 10 ⁹ /L Tumores quimiosensibles Compromiso masivo de médula ósea
Función renal	Flujo urinario bajo (< 1ml/h) Compresión ureteral por masa tumoral Hiperuricemia previa (>4,5 mg/dl) Insuficiencia renal aguda o crónica previa Orina con pH ácido (pH <6)

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.⁵

- Otros estudios:⁴
 - Ecografía renal y abdominal.
 - Ecocardiograma.
 - Electrocardiograma (hipercaliemia).
 - Radiografía de tórax.

Controles clínicos

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

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

a. Medidas generales

- Aumento del flujo urinario: hiperhidratación con 2-3 L/m²/día o, en menores de 10 kg, 200 ml/kg/día (ritmo diurético de 3 ml/kg/hora o 100 ml/m²/hora). Si la diuresis no es adecuada pueden utilizarse diuréticos, excepto en el caso de que exista uropatía obstructiva o hipovolemia.⁷

No se recomienda colocar al inicio del tratamiento en los planes de hidratación ni potasio, ni calcio, ni fósforo, debido al riesgo de hipercaliemia, hiperfosfatemia y precipitación de fosfato de calcio.⁷

- Alcalinización urinaria: El uso de bicarbonato de sodio para el tratamiento y prevención del SLTA no está recomendado debido a las complicaciones asociadas (alcalosis metabólica, precipitación de fosfato de calcio) y a la falta de evidencia de beneficio demostrado.⁷
- Disponer de un buen acceso venoso.
- Informar al terapeuta y al nefrólogo del estado del paciente.

b. Tratamiento de la hiperuricemia

Las opciones terapéuticas son allopurinol o urato-oxidasa. En la *Figura 1* se muestra dónde actúa cada una de ellas.

- *Allopurinol*.⁷ Es un inhibidor competitivo de la xantina oxidasa. Disminuye la formación de ácido úrico y reduce el riesgo de uropatía obstructiva. Aumenta las concentraciones de xantina e hipoxantina. Sus efectos adversos son: erupción cutánea, hepatotoxicidad, hipereosinofilia.

Dosis:

Vía oral:

Dos esquemas terapéuticos posibles:

- 100 mg/m²/dosis, 3 veces por día.
- 5-10 mg/kg/día dividido en 3 dosis diarias (máximo 800 mg/día).

Vía endovenosa:

- 200-400 mg/m²/día dividido en 1-3 dosis diarias (máximo 600 mg/día).

El tratamiento con 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.

- *Urato-oxidasa*.⁶⁻⁸ Enzima que cataliza la oxidación de ácido úrico a alantoína. Inicialmente se aisló de riñón de pollo y luego a partir de *Aspergillus flavus*. Debido a la alta frecuencia de reacciones anafilácticas con estos preparados, actualmente se los reemplaza por la enzima recombinante Rasburicase, que presenta menor riesgo de hipersensibilidad.

Dosis: 0,05-0,2 mg/kg, vía intravenosa, a pasar en 30 minutos, durante 1-5 días.

Disminuye 2,5 mg de ácido úrico en 4 h.

Contraindicado en déficit de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Efectos adversos: anafilaxia, erupción cutánea, hemólisis, fiebre, neutropenia, dificultad respiratoria.

Su administración está recomendada en pacientes con:

- Acido úrico >8 mg/ml.
- Riesgo alto.
- Riesgo intermedio en pacientes pediátricos (única dosis).

Tratamiento según riesgo⁶

En la *Figura 2* se observa el organigrama para decidir el tratamiento según el grupo de riesgo al que pertenezca el paciente.

Manejo de las alteraciones metabólicas

En esta guía se dan pautas de tratamiento para las alteraciones metabólicas asociadas al SLTA, pero se recomienda en primera instancia consultar al nefrólogo.

- *Hiperfosfatemia*⁹

- Restricción dietética de fosfatos.

- Hidratación adecuada.

- Quelantes intestinales de fosfato:

1. Carbonato de calcio: Es el tratamiento inicial. Debe administrarse con las comidas a dosis de 50 mg/kg/día de calcio elemental.

2. Hidróxido de aluminio: La dosis es 50-100 mg/kg/día, vía oral, cada 6 h durante dos días como máximo (para evitar la toxicidad acumulativa del aluminio).

- En caso de hiperfosfatemia grave se recomienda hemodiálisis o diálisis peritoneal.

FIGURA 2. Tratamiento según grupo de riesgo

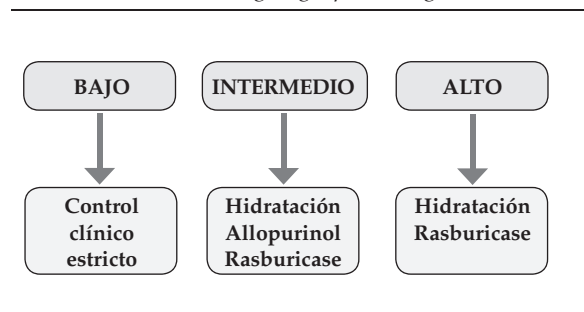
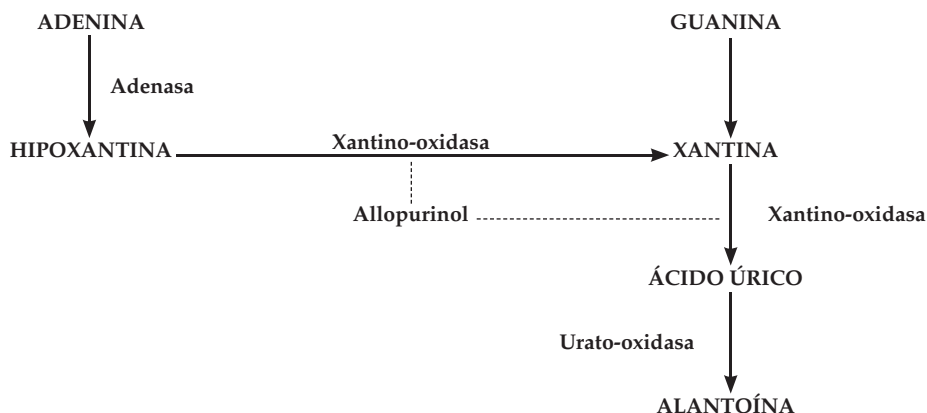


Figura 1. Sitio de acción del allopurinol y la urato-oxidasa



• **Hipercaliemia**¹⁰

El tratamiento de la hipercaliemia depende de la gravedad y de la aparición de signos y síntomas:

- Pacientes asintomáticos:
Suspender cualquier aporte de potasio.
Kayexalate 1g/kg/dosis cada 6 h, vía oral o rectal.
- Pacientes sintomáticos:
Son aquellos con potasemia mayor de 6,5 mEq/L, con aparición de ondas T y depresión del segmento ST. Se considera hipercaliemia grave a la concentración plasmática mayor de 8 mEq/L, con ensanchamiento del QRS y modificación del ritmo ventricular.

Tratamiento:

- Bicarbonato de sodio: 1-2 mEq/kg, vía intravenosa.
- Glucosa: 0,5-1g/kg + insulina 0,3 U/g de glucosa, vía intravenosa, a pasar en 2 h.
- Gluconato de calcio 10%: 0,5 ml/kg, vía intravenosa, a pasar en 15 minutos, con control electrocardiográfico permanente.
- Agonistas β₂ en nebulizaciones por 10 minutos.
- Hipocalcemia.⁹
- Pacientes asintomáticos: no se recomienda suplementar con calcio.
- Pacientes sintomáticos: gluconato de calcio 10% a 1-2 ml/kg, vía intravenosa, a pasar en 10 minutos.

Diálisis urinaria^{11,12}

- A consideración del nefrólogo pediatra en función de los parámetros de insuficiencia renal, sobrecarga de volumen, hipertensión arterial y acidosis metabólica.
- Durante la diálisis no se debe suspender el tratamiento de la enfermedad de base, pero corresponde tener en cuenta la nefrotoxicidad asociada de los fármacos oncológicos.

El paciente con SLTA debe ser tratado con quimioterapia ante la opción de acceder a unidades de cuidados intensivos o de diálisis.

Hiperleucocitosis

Se define hiperleucocitosis como el recuento leucocitario >50 x 10⁹/L. En la mayoría de los casos corresponde a enfermedades hematológicas primarias, rara vez se produce como respuesta anormal por enfermedad intercurrente (Por ejemplo, linfocitosis en coqueluche).^{11,12}

- En leucemias agudas se considera hiperleuco-

citosis a los recuentos >100 x 10⁹/L.¹³ Se observa en 9-20% de las LLA y en 5-13% de las leucemias mieloblásticas agudas (LMA).¹³ Se asocia frecuentemente con leucemia mieloide crónica en fase estable.

Las complicaciones más frecuentes derivadas de la hiperleucocitosis se deben a leucostasis, lo que implica enlentecimiento de la circulación, destrucción espontánea de los blastos y liberación de iones cuyo resultado son las alteraciones metabólicas.^{13,14} Son las siguientes:

- Hemorragias: sistema nervioso central, gastrointestinal, pulmonar, pericárdica.
- Accidente cerebrovascular isquémico.
- Leucostasis pulmonar.
- SLTA.
- Insuficiencia renal.
- La mortalidad es de aproximadamente 40%.^{11,12}

La citorreducción rápida puede realizarse por leucoaféresis o exanguinotransfusión.

Sus efectos son inmediatos (disminución de la viscosidad sanguínea). Sus indicaciones son:¹⁵

- Absoluta: Síntomas y signos de hiperviscosidad sanguínea (neurológicos, respiratorios, renales).
- Relativas:
 - LMA con recuento leucocitario >100 x 10⁹/L.
 - LLA con recuento leucocitario >300 x 10⁹/L.
 - SLTA con alteraciones metabólicas que requieran más de 24 h para su resolución. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Howard SC. Tumor Lysis syndrome: Grading and pathophysiology. St. Jude Childrens Research Hospital. Seminar July 21; 2010..
2. Howard SC. Tumor Lysis syndrome: recent advances. St. Jude Childrens. Research Hospital. Seminar July 21; 2010. [Acceso:1 Dic 2010]. Disponible en: www.cure4kids.org/private/Lectures/ppt2162/c4k/-2140-OMC-TLS_recent_adv.pdf
3. Massera G, Jankovic M. Tumor lysis syndrome, case report and review of the literature. *Ann Oncol* 1997;8(1):97-104.
4. Rheingold S, Lange B. Oncologic emergencies. En: Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002; Págs. 84-91.
5. Hochberg J, Cairo M. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* 2008;93(1):9-13.
6. Cairo M, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome in adults and children with malignant diseases: An expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010;149(4):578-586.
7. Coiffier B, Ahman A, Pui C, Younes A, Cairo M. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*

- 2008;26(16):2767-2778.
8. Bessmertny O, Robitaille L, Cairo M. Rasburicase: a new approach for preventing and for treating tumor lysis syndrome. *Curr Pharm Des* 2005;11(32):4177-4185.
 9. Vázquez L, Gay D. Alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. En: Comité de Nefrología, eds: *Nefrología Pediátrica*. Buenos Aires: Fundasap; 2003. Págs. 280-309.
 10. Vallés P. Alteraciones del metabolismo del potasio. En: Comité de Nefrología, eds: *Nefrología Pediátrica*. Buenos Aires: Fundasap; 2003. Págs. 253-279.
 11. Vázquez G, Ventura ME, Elias Costa C, Rivas F, et al. Síndrome de lisis tumoral agudo. *Revista Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez* 2006;48(216):39-46.
 12. Kumar A, Ansari J, Burger I, Turney JH. The spectrum of acute renal failure in tumour lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(8):2051-2052.
 13. Blum W, Porcu P. Therapeutic apheresis in hyperleukocytosis and hyperviscosity syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2007;33(4):350-354.
 14. Porcu P, Farg S, Marcucci G, Cataland S, et al. Leucocytoreduction for acute leukemia. *Therap Apheres* 2002;6(1):15-23.
 15. Armendaris H, Felice M, Alfonso E, Fiegeiro D, et al. Manejo de la hiperleucocitosis en pacientes con LMA. En: Armendaris H, Felice M, Alfaro E, Freigeiro D, et al. Protocolo 8-LMA-07. Estudio de la fase IÚ: Tratamiento de niños con leucemia mieloblastica aguda, sin tratamiento previo. Buenos Aires: Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda 2007. Págs.76-78.

¿Qué es el tiempo?

Si nadie me lo pregunta, lo sé.

Si tengo que decírselo a alguien, lo ignoro.

San Agustín