

Urgencias Oncológicas en Pediatría. Primera Parte.

Gilberto Covarrubias-Espinoza*
Homero Rendón-García*

INTRODUCCIÓN

Las urgencias oncológicas son un capítulo importante dentro de la oncología pediátrica, de especial interés para el médico general como para los pediatras, ya que éstos eventos son causa de morbilidad en pacientes con cáncer y pueden estar presentes antes del diagnóstico. Las urgencias oncológicas son pocas, se dividen en metabólicas, hematológicas, compresivas y entre ellas tenemos: el síndrome de lisis tumoral, plaquetopenia, anemias, hiperleucocitosis, neutropenia y fiebre, compresión de la vena cava o de mediastino. Por lo extenso del tema hemos dividido en dos secciones.

Síndrome de Lisis Tumoral

Es una alteración metabólica que puede presentarse antes de iniciar el tratamiento, lo habitual es que se manifieste dentro de los primeros 3 a 5 días de iniciada la quimioterapia.

El síndrome de lisis tumoral (SLT) ocurre en tumores que tienen una fracción de crecimiento muy rápido que son altamente sensibles a quimioterapia. Su mayor incidencia ocurre en neoplasias de estirpe hematopoyética, como en los linfomas de tipo Burkitt, síndrome de leucemia-linfoma y en las leucemia linfoides de células T. En nuestra experiencia se observa en el 13.4% que ingresan al servicio de oncología⁽¹⁾. Ocurre también en otros tumores sólidos cuyas células tienen una velocidad de crecimiento alta¹⁻³.

El SLT es un desbalance metabólico que ocurre como consecuencia de la ruptura celular y liberación de potasio, fósforo y ácido úrico en cantidades que exceden la capacidad excretora del riñón. El SLT puede complicarse con hipocalcemia y con falla renal.

Otros factores asociados al riesgo de presentar lisis tumoral son la elevación al diagnóstico de la deshidrogenada láctica (LDH), creatinina, que probablemente sólo reflejen presencia de lisis tumoral espontánea.

Se caracteriza por presentar trastornos metabólicos tales como hiperuricemia, hiperfosfemia, hiperkalemia e hipocalcemia, que generalmente se asocian a insuficiencia renal aguda, lo que agrava mayormente la condición del paciente.

En nuestra Institución observamos un 37% de los casos elevaciones del ácido úrico, hipocalcemia en 26%, e hiperfosfatemia un 6%¹.

Fisiopatología

Cuando las células tumorales se rompen, liberan fosfato y potasio. Los blastos linfoides contiene 4 veces más la cantidad de fósforo que existe en las células linfoides normales. La liberación masiva de fosfatos, rompe el equilibrio calcio-fósforo, de tal manera que la hiperfosfatemia trae como consecuencia una hipocalcemia, con precipitación de fosfato de calcio en la microvasculatura.

La hipercalemia puede deberse a la liberación de potasio por los blastos que se lisan, y además puede empeorarse o ser consecuencia de la falla renal. La hipercalemia puede causar arritmias ventriculares e, incluso, la muerte del paciente.

La hiperuricemia causada por la rápida destrucción de los blastos, sobrepasa la capacidad excretora del riñón, conduciendo a la acumulación de ácido úrico que en pH ácido precipita en los túbulos renales. Esta precipitación de cristales de ácido úrico provoca insuficiencia renal por uropatía obstructiva. Las razones que favorecen la cristalización de ácido úrico en la luz del sistema tubular distal son: la concentración del líquido intraluminal, el pH ácido del líquido tubular distal, la disminución del flujo tubular y la hemoconcentración de los vasos medulares²⁻⁶.

Evaluación inicial

No existen manifestaciones clínicas específicas que identifiquen a los pacientes con síndrome de lisis tumoral; los síntomas y signos tienen relación con las diversas alteraciones bioquímicas y funcionales presentes al momento del diagnóstico. Las manifestaciones gastro-intestinales, náuseas, vómitos y

* Servicio de Oncología.
Hospital Infantil del Estado de Sonora, Reforma 355 Norte, Col. Ley 57, Hermosillo Sonora, CP 83100.

diarrea son comunes a la hiperuricemia, la hiperfosfatemia y la hiperkalemia.

Las alteraciones neuromusculares como debilidad muscular, hiporreflexia osteotendinosa y parálisis flácida, temblor fino de manos son secundarias a la hiperkalemia, fibrilaciones musculares e hiperexcitabilidad con respuesta exagerada a estímulos leves, espasmo carpo pedal, tetania y convulsiones asociadas a hipocalcemia. El edema, la hipertensión arterial y la oliguria o la anuria son signos de insuficiencia renal aguda.

Sin lugar a dudas, un manejo adecuado comienza con la identificación de los pacientes con alto riesgo de desarrollar el síndrome de lisis tumoral y la instauración de medidas para prevenir el desarrollo de la nefropatía por ácido úrico.

El tratamiento preventivo debe iniciarse inmediatamente y mantenerse de 24 a 72 horas antes de la terapia antitumoral. En ocasiones, el inicio del tratamiento antineoplásico no puede diferirse debido a la naturaleza agresiva de algunos tumores, y en estos casos la decisión del tratamiento se tomará independientemente del riesgo de desarrollar o incrementar el síndrome de lisis tumoral.

Los exámenes de laboratorio a solicitar: BHC, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, urea, creatinina, ácido úrico, urinalisis, radiografía de tórax. Si se palpa una masa abdominal, debe hacerse un ultrasonido abdominal y tomografía.

Si el nivel de potasio es mayor de 7 mEq/L debe realizarse un electrocardiograma, el cual puede mostrar un ensanchamiento de QRS y/o onda T picuda.

Manejo

Debemos tener en cuenta dos aspectos básicos para el manejo de esta urgencia oncológica: mantener el gasto urinario y corregir los trastornos electrolíticos.

Gasto Urinario. Debe suministrarse líquidos intravenosos a razón de 3000 ml/m²/día, o 200 ml/Kg de peso en niños menores de 10 Kg. cantidad que puede ser aumentada, si no se logra gasto urinario óptimo. (Diuresis óptima es de 100ml/hora/m² SC y 8 ml por Kg/hora en los menores de 10 Kg. de peso). En aquellos pacientes con fallas cardíacas, o con anemia muy severa, se iniciará el suministro de líquidos con 1500-2000 ml/m²/día. Se procederá a transfundir, si es el caso, una vez hemodinámicamente estabilizado, es decir 8 a 12 horas después de haber iniciado la hiperhidratación y se subirá el suministro de líquidos.

Debe monitorizarse el gasto urinario cada 8 horas. Si luego de las primeras 8 horas de hidratación no se ha logrado una diuresis óptima, se procede a aumentar el suministro de líquidos endovenosos en un 20% del suministro inicial. Si aún con el aumento de los líquidos no se logra que el paciente tenga un gasto superior a los 90 cc/m²/hr, entonces se forzará la diuresis con manitol al 25% en dosis de 0.5% gr/Kg en bolo IV para pasar en 10 minutos, cada 6 horas. Si a las 6 horas luego

de la primera dosis del manitol no se ha logrado diuresis óptima, se añade furosemida en dosis de 0.5-1mg/Kg IV.

Se debe agregar a las soluciones bicarbonato de sodio (90 mEq/m²sc) sin potasio ni calcio. El objetivo es lograr una diuresis mayor a 100 ml/m²/hr y un pH urinario entre 7 y 7.5, debido a que entre estos límites de pH del ácido úrico permanece ionizado sin precipitar, y no se formarán cristales de fosfato de calcio.

Se puede prevenir la producción de ácido úrico administrando alopurinol a dosis de 300-500 mg/m²/día o 10 mg/Kg/día fraccionado en 3 dosis. El alopurinol es un análogo de la xantina que se convierte en su metabolito activo, el oxipurinol. El oxipurinol inhibe la xantinaoxidasas, enzima responsable de convertir las xantinas e hipoxantinas en ácido úrico que con pH más básico también precipitan. Aunque el alopurinol previene la formación de nuevo ácido úrico, no reduce el previamente formado, por lo que necesita alrededor de 2 a 3 días para disminuir la hiperuricemia. El alopurinol se excreta en gran medida por el riñón, motivo por el cual la dosis debe reducirse a la mitad en caso de insuficiencia renal que requiera diálisis.

Finalmente, en los últimos años se desarrolló la urato oxidasa recombinante (Rascubirasa), que es una enzima capaz de degradar el ácido úrico a alantoína, la cual es mucho más soluble en orina y por lo tanto menos probable que precipite y cause uropatía obstructiva. Esta enzima se usa en dosis de 0.5 mg/Kg/día durante 5 a 7 días y logra disminuir la hiperuricemia al cabo de unas pocas horas⁷.

Para corregir la hiperkalemia se pueden usar: resinas de intercambio iónico en dosis de 1 a 2 gr/k/día, bicarbonato de sodio que corrige la acidosis y permite la entrada de potasio a la célula, o suero glucosado al 5% junto con insulina que promueve la entrada de potasio al intracelular. La hiperfosfemia se puede corregir agregando quelantes del fósforo como el hidróxido de aluminio (50-150 mg/Kg/día fraccionado cada 6 a 8 horas). La hipocalcemia debe tratarse sólo si ésta es sintomática, con gluconato de calcio al 10%: 0.5 ml/Kg/dosis.

Por último, si ninguna de las medidas anteriores da resultado, se deberá utilizar la diálisis en las siguientes condiciones:

- a.- Deterioro de las alteraciones metabólicas a pesar de tratamiento.
- b.- Creatinina > 10 mg/dl.
- c.- Ácido úrico > 10 mg/dl.
- d.- Potasio > 7 mEq/dl.
- e.- Fósforo > 10 mg/dl.
- f.- Hipocalcemia sintomática.
- g.- Anuria u oliguria severa.

HIPERLEUCOCITOSIS

Definición y Etiología

Hiperleucocitosis se define como un aumento mayor de 100,000 leucocitos en sangre periférica, la hiperleucocitosis

se presenta en el 9 a 14% de las leucemias agudas linfoblásticas (LLA), el 9 a 22% de las leucemias agudas mieloblásticas (LMA) y en casi todas las leucemias mieloides crónicas en fase crónica. Las complicaciones derivadas de la hiperleucocitosis que son capaces de producir la muerte son: hemorragia o trombosis del sistema nervioso central (SNC), la leucostasis pulmonar y las alteraciones que acompañan al síndrome de lisis tumoral. Estas complicaciones causan mayor morbilidad y mortalidad en la leucemia mieloides que en las linfáticas (23% vs 5%)^{8,9}.

Patogenia

La hiperleucocitosis aumenta directamente la viscosidad sanguínea al aumentar el número de leucocitos, y también en forma indirecta por la mayor tendencia a formar agregados de células leucémicas y trombos leucocitarios. Como los blastos mieloides son de mayor tamaño que los linfáticos, la hiperviscosidad es mayor en la LMA. Estos agregados leucocitarios pueden dañar los endotelios de los vasos sanguíneos y producir hemorragias secundarias, las que pueden causar la muerte cuando ocurren en SNC o pulmón.

Los agregados leucocitarios a nivel pulmonar degeneran y liberan el contenido intracelular al espacio intersticial, conduciendo a daño alveolar¹⁰.

Evaluación y Sintomatología

Un niño con una leucocitosis mayor a 100,000 debe ser derivado rápidamente a un centro de atención terciaria para

su correcta evaluación y tratamiento.

Se debe realizar: biometría hemática completa, electrolitos plasmáticos incluyendo calcio, fósforo, ácido úrico, pruebas de función renal y de coagulación, ya que en la LMA frecuentemente se asocia coagulopatía, aumentando aún más el riesgo de hemorragias.

La sintomatología está dominada por el compromiso neurológico y pulmonar, que se manifiesta como: compromiso de conciencia variable, visión borrosa, diplopía, convulsiones, edema de papila, disnea, hipoxia y cianosis. Además se describe priapismo, engrosamiento del clítoris.

Tratamiento

Como existe riesgo de lisis tumoral, el tratamiento de ésta debe ser instaurado rápidamente con hiperhidratación alcalina y alopurinol o urato oxidasa recombinante. Se debe evitar aumentar la viscosidad con transfusiones especialmente glóbulos rojos tratando de alcanzar niveles de hemoglobina normales, si se requiere transfundir al paciente esta debe indicarse después de 8 a 12 horas de hiperhidratación.

Si el recuento plaquetario es menor de 20.000, se debe transfundir plaquetas para disminuir el riesgo de hemorragias.

El recambio sanguíneo con 2 vollemias o la leucoaféresis pueden disminuir rápidamente el número de leucocitos y mejorar la coagulopatía.

Todas las medidas antes mencionadas sólo mejoran temporalmente el problema, por lo que se debe iniciar lo antes posible la quimioterapia citoreductora.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Tesis Especialidad de Pediatría. Síndrome de Lisis Tumoral en Leucemias y Linfomas. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Dr. Ricardo Galván Ruiz. 1995.
- 2.- Pizzo P., Poplack D. Principles and practice of Pediatric Oncology 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002; 1177-203.
- 3.- Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DJ, Ziegler JL: Acute tumor lysis syndrome: a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. Am J Med 1980; 68: 486-91.
- 4.- Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW: Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. Pediatr Nephrol 1995; 9: 206-12.
- 5.- Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology, 3º. Ed. Academic Press 1999: 445-69.
- 6.- Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW. Tumor lysis syndrome: Pathogenesis and management. Pediatric Nephrol 1995;9: 206-12.
- 7.- Coiffier B, Mounier N, Bologna S y cols. Efficacy and safety of Rasburicase (Recombinant urate oxidase) for deprotection and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of the GRAAL 1 Study. J. Clin Oncol 2003;21: 4402-6.
- 8.- Eguiguren JM, Schell MJ, Crist WM. Complications and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with hyperleucocytosis. Blood 1992; 79: 871-8.
- 9.- Bunin NJ, Piu CH. The differing complications of hyperleucocytosis in children with Acute lymphoblastic or acute non-Lymphoblastic leukemia. J. Clin Oncol 1985, 3: 1590-6.
- 10.- Martínez AA, Peñaloza G.G: Urgencias Oncológicas. Niño con Cáncer. 2007, 1º. Ed. Editores de textos Mexicanos, Capítulo 17, 264-5.