

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Síndrome de lisis tumoral

Alicia Guadalupe González-Sánchez,^{*,***}
 Benjamín Rubio-Jurado,^{*,**} Antonio de Jesús Guerra-Soto^{*,++}
 René Alejandro Verdugo-Meza,⁺ Arnulfo Nava^{*,***,+}

RESUMEN. El síndrome de lisis tumoral es un importante desorden metabólico que frecuentemente se presenta después de la destrucción celular producida, en la mayoría de los casos, posterior a la iniciación de terapia citotóxica, utilizada en una variedad de neoplasias. La rápida destrucción celular provoca liberación abrupta de iones intracelulares, ácidos nucleicos, proteínas y sus metabolitos al espacio extracelular. Estos metabolitos pueden vencer los mecanismos homeostáticos normales del cuerpo y causar hipocalcemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia y uremia. El síndrome de lisis tumoral puede conducir a falla renal aguda y poner en peligro la vida del paciente. El reconocimiento temprano de los pacientes con riesgo y el inicio de nuevos manejos terapéuticos del síndrome de lisis tumoral es esencial.

Palabras clave: Síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia, hiperkalemia, hipocalcemia, insuficiencia renal, allopurinol, rasburicasa.

ABSTRACT. *Tumor lysis syndrome is a major metabolic disorder which is frequently found after cell destruction produced in most cases subsequent to the initiation of cytotoxic therapy, used in a variety of cancers including lymphoma, leukemia and neuroblastoma. The rapid cellular destruction causes the abrupt release of intracellular ions, nucleic acids, proteins and metabolites into the extracellular space. These metabolites can overcome the homeostatic mechanisms causing hypocalcemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia and uremia. Tumor lysis syndrome can lead to acute renal failure and can be life threatening patient. Early recognition of patients at risk and the initiation of new therapeutic approaches for tumor lysis syndrome is essential.*

Key words: *Tumor lysis syndrome, hyperuricemia, hyperkalemia, hypocalcemia, renal failure, allopurinol, rasburicase.*

* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Especialidades (HE), Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

** Servicio de Hematología. UMAE HE, CMNO, IMSS.

*** Programa de Doctorado en Farmacología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

+ Dirección de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara.

++ Programa de Servicio Social en Investigación.

Correspondencia:

Dr. Arnulfo Nava. E-mail: navazava@yahoo.com.mx

Dr. Benjamín Rubio-Jurado. E-mail: rubiojb@yahoo.com.mx

Recibido: 4 de marzo de 2013. Aceptado con modificaciones: 26 de abril de 2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medicgraphic.com/elresidente

INTRODUCCIÓN

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es un desorden metabólico caracterizado por hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperkalemia, con o sin hipocalcemia, consecuencia de una destrucción rápida de las células tumorales y de la abrupta liberación de iones intracelulares, ácidos nucleicos, proteínas y sus metabolitos dentro del espacio extracelular, que da como resultado una variedad de manifestaciones musculoesqueléticas, renales, cardíacas y neurológicas.¹ Normalmente, estas manifestaciones se observan cuando la acumulación de los bioproductos de la degradación celular excede la capacidad de los riñones de excretarlos, lo que resulta de manera inicial en daño renal y, adicionalmente, en el decaimiento de los ya mencionados desbalances metabólicos.^{1,2} El síndrome de lisis tumoral es una de las pocas emergencias oncológicas que cuenta con una alta tasa de morbilidad y mortalidad cuando no es reconocida en etapas tempranas y no es manejada apropiadamente, la incidencia de falla renal es de 25 a 38% y la mortalidad es de 5 a 14%.³ Frecuentemente, el síndrome de lisis tumoral se relaciona posterior al inicio de tratamiento citotóxico en el linfoma no Hodgkin (LNH), particularmente en el linfoma de Burkitt, y otras lesiones malignas hematológicas como la leucemia mieloide aguda (LMA) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA).² En la clasificación actual de Cairo y Bishop, el síndrome de lisis tumoral (SLT) puede ser clasificado según datos de laboratorio y datos clínicos. En cuanto a datos de laboratorio, el SLT requiere dos o más de las siguientes anormalidades metabólicas dentro de tres días antes o siete días después del inicio de la terapia: hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia.¹ Clínicamente, el SLT tiene lugar cuando, además de los datos de laboratorio descritos anteriormente, se presentan convulsiones, arritmias cardíacas, aumento en los niveles séricos de Creatinina; o cuando ocurre la muerte del paciente secundaria a falla múltiple.¹ Actualmente, algunos ajustes podrían invalidar esta clasificación, ya que en algunos

enfermos se puede presentar inicialmente una sola anormalidad de laboratorio, para desarrollarse después alguna otra. Además, dentro de la clasificación, un cambio del 25% de la línea basal no debería ser un criterio, ya que tales aumentos rara vez se encuentran en los pacientes; cuando existen datos clínicos importantes en los pacientes es porque ya se encuentran valores fuera del rango normal; otro de los datos es que cualquier hipocalcemia sintomática debería constituir un síndrome de lisis tumoral.^{4,5}

HISTORIA

El síndrome de lisis tumoral (SLT) fue reconocido como una causa de falla renal antes de la llegada de la quimioterapia combinada para tumores sólidos y linfoproliferativos. La malignidad de la lisis tumoral originalmente fue descrita en 1929 en pacientes con leucemia crónica. Sin embargo, la naturaleza del daño renal fue mencionada hasta principios de 1960, cuando la asociación de hiperuricemia y daño renal comenzó a aparecer en la literatura. Para principios de 1970, los nuevos reportes mencionaban los buenos efectos del allopurinol, siendo manejado desde entonces de manera rutinaria.^{4,6} Posteriormente, se publicó la primera descripción clínicopatológica del SLT en 1977, cuando reportaron el caso de un paciente con carcinoma gastrointestinal diseminado que desarrolló hiperuricemia y falla renal, y en el que se encontraron cristales de urato en el sistema colector renal durante la autopsia. Fue entonces cuando se logró entender que, desafortunadamente, no todos los pacientes tratados con allopurinol estaban exentos de la nefrotoxicidad; y pronto se observó que la hiperfosfatemia con deposición de cristales de fosfato de calcio estaba implicada en el daño renal posterior a la quimioterapia, a pesar del manejo con allopurinol profiláctico.^{6,7}

EPIDEMOIOLOGÍA

La incidencia y severidad del SLT depende de la masa cancerígena, el potencial de lisis de las

células tumorales y las características del paciente. Las neoplasias con alto potencial de lisis celular incluyen linfomas en grados avanzados, leucemias agudas y otros tumores con rápida proliferación.² En efecto, la incidencia del SLT ha ido en aumento y ha sido reportado en pacientes con neoplasias que anteriormente no habían sido relacionados con el síndrome como lo son cáncer endometrial, carcinoma hepatoceíular, leucemia linfoblástica crónica y leucemia mieloide crónica.² Las características de los pacientes con alto riesgo incluyen aquellos con antecedente de presentar insuficiencia renal crónica, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Así, los casos más graves del SLT ocurren en pacientes con cánceres no hematológicos que recibieron tratamiento efectivo para el cáncer, pero no recibieron manejo con líquidos intravenosos o monitorización debido a que el SLT no fue anticipado, en comparación con algunas otras patologías en las que se previene el SLT como es el caso del linfoma de Burkitt ante el cual de rutina el paciente recibe tratamiento profiláctico agresivo con hidratación y rasburicasa.²

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del daño renal en el síndrome de lisis tumoral (SLT) no está completamente entendida, lo que sí está confirmado es que este síndrome se produce cuando los mecanismos homeostáticos son incapaces de lidar con las sustancias liberadas. En estos pacientes existe diminución de volumen, causada por una baja ingesta y aumento en la eliminación de líquidos, (náusea, diarrea, vómito y anorexia con pobre ingesta de líquidos), además de pérdidas insensibles por fiebre y taquipnea.⁸ Las anomalidades electrolíticas y las consecuencias clínicas observadas en el SLT son asociadas con la rápida destrucción celular en pacientes con gran carga tumoral. Dentro de la gran variedad de cánceres, cada uno presenta diferentes rangos de crecimiento, así como distinta respuesta a la quimioterapia.⁸ Actualmente, conocemos el gran papel que juega la citogené-

tica dentro del pronóstico y la estadificación de cada tipo de cáncer.

La hiperuricemia es el factor clave en la patogénesis del SLT. De manera similar a la fisiopatología envuelta en la hiperuricemia por gota, donde el problema destaca la baja excreción y la alta producción de urato, en el SLT la rápida destrucción de las células tumorales resulta en una liberación masiva de varios contenidos intracelulares hacia la circulación sistémica (fosfato, potasio, ácidos nucleicos, deshidrogenasa láctica, etcétera). Esto resulta en un desbalance iónico a base de hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipocalcemia.^{3,8} La hiperkalemia puede ocasionar serias arritmias, en algunas ocasiones letales. La hiperfosfatemia puede causar hipocalcemia secundaria conduciendo a irritabilidad neuromuscular (tetania), arritmias y convulsiones, además de poder precipitarse como cristales de fosfato de calcio en varios órganos, siendo el riñón el más comúnmente afectado.^{1,8} El ácido úrico puede inducir daño renal no sólo por cristalización intrarrrenal, sino también por mecanismos independientes de cristalización como lo es la vasoconstricción; la incapacidad para la autorregulación, disminuye el flujo sanguíneo renal y produce oxidación e inflamación.^{1,3,6} La lisis tumoral también libera citocinas que causan síndrome de respuesta sistémica inflamatoria y posteriormente falla orgánica múltiple.¹ El daño de la cristalización en el tejido ocurre en el SLT cuando el fosfato de calcio, el ácido úrico y la xantina se precipitan en los túbulos renales y producen como consecuencia inflamación y obstrucción. El alto nivel de solutos, la baja solubilidad, el bajo flujo urinario y los altos niveles de sustancias favorecedoras de la cristalización incrementan la severidad del SLT.^{1,2} Curiosamente, los altos niveles de ácido úrico y fosfato hacen que los pacientes con SLT aumenten la posibilidad de asociación de cristales en el daño renal agudo, ya que el ácido úrico precipita fácilmente en presencia de fosfato de calcio, y la presencia de fosfato de calcio precipita de igual manera la presencia de ácido úrico.²

Hiperuricemia

Los nucleótidos de las purinas endógenas y exógenas (adenina, guanina) son metabolizadas primeramente en el hígado, pero en menor cantidad también son metabolizadas en la mucosa del intestino delgado, por la flavoproteinaxantino-oxidasa, el producto final de este complejo es ácido úrico (urato monosódico).⁸ El manejo del ácido úrico dentro del túbulo proximal renal está compuesto por una combinación de reabsorción y secreción, existiendo reabsorción predominante. El reciente descubrimiento de varios transportadores de urato, los cuales incluyen el intercambiador de anión/urato llamado urato transportador 1 (URAT1), el transportador effluz (OATv1), efflux bomba (MRP4), la proteína/uromoduladora Tamm-Horsfall y el UAT/galectina-9 han revolucionado el entendimiento de la regulación del ácido úrico en el riñón.⁸ Entre estos transportadores, URAT1 es el más estudiado en los humanos; es una proteína orgánica transportadora recientemente descubierta, localizada en la membrana apical de las células del túbulo proximal en humanos y otros mamíferos, siendo ésta muy importante debido a su función en la reabsorción de urato (*Figura 1*).⁸ URAT1 transporta el urato a través de la membrana apical intercambiándolo por otros

aniones (anión/urato). Ciertos medicamentos, como el losartán, sulfpirazona, probenecid, brenzbomarona y furosemida, utilizan este sistema transportador para promover la uricosuria; mientras que algunos medicamentos y sustancias, como pirazinamida, ácido nicotínico y lactato, inhiben el transportador URAT1, predisponiendo a la hiperuricemia.^{8,9} Posteriormente, el urato atraviesa la membrana basolateral hacia la circulación sanguínea gracias a otro transportador aniónico orgánico (OAT). La importancia de este transportador multiespecífico OAT fue descubierta por su trascendencia en la reabsorción de urato.⁸ Los OAT mas estudiados en los humanos son el OAT1 y OAT3; ambos se encuentran dentro de la membrana basolateral del túbulo renal proximal donde participan en el cambio de aniones orgánicos a dicarboxilato. La mutación del transportador URAT1 puede producir hiperuricosuria renal y ha sido implicado en el desarrollo de nefropatía hiperuricémica aguda posterior a ejercicio arduo. El conocimiento de nuevos transportadores de urato y polimorfismos tal vez ayuden a entender la predisposición de algunos individuos al SLT y permitirá entender la afección a nivel molecular del metabolismo del urato.^{8,9}

La hiperuricemia es definida como los niveles séricos de ácido úrico ≥ 8 mg/día, o el aumento del 25% sobre la línea basal tres días antes o siete días después del inicio de la quimioterapia.^{1,6,8} La hiperuricemia usualmente se desarrolla de 48 a 72 horas posteriores a la terapia y da como resultado una variedad de complicaciones. La principal ruta de eliminación del urato es a través del túbulo proximal renal, mediado por transportadores especializados como el URAT1 ya mencionado. Algunos transportadores similares fueron encontrados dentro de las células epiteliales del intestino y en el músculo liso vascular, jugando un rol muy parecido, pero en menor rango en la eliminación del urato.⁸ Es entonces el riñón el principal órgano afectado por los altos niveles séricos de urato. Otro dato importante sobre la hiperuricemia es que el ácido úrico posee un pKa de 5.5, es soluble en su forma ionizada con pH de 7 y es completamente

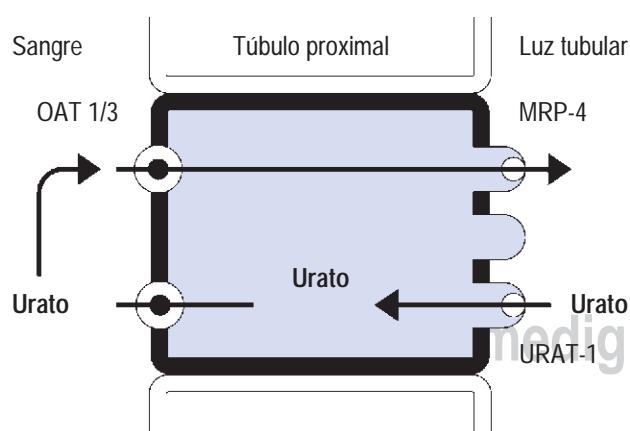


Figura 1. Diagrama que muestra los transportadores implicados en la reabsorción del urato durante el síndrome de lisis tumoral.

Modificado de: Graciela Elena et al. Guidelines for management of tumor lysis syndrome. Arch Argent Pediatr. 2011; 109: 77-82.

ionizado con pH urinario fisiológico; sin embargo, en el túbulos renal particularmente en los túbulos colectores en la región liminal, el pH se acerca a 5.0, produciendo que el ácido úrico progresivamente se vuelva menos ionizado y, por lo tanto, menos soluble; los bajos rangos de flujo urinario en conjunto con la gran destrucción celular promueve la precipitación de uratos en la nefrona distal durante la acidificación fisiológica de la orina con un pH menor de 5.5.^{2,8}

Hiperkalemia

El potasio es el principal anión intracelular, el cual es regulado a través del sistema ATPasa Na/K (bomba Na/K). Su regulación dentro de parámetros normales es crítica en el mantenimiento del potencial de membrana de varias células como son las musculoesqueléticas, las neuronas y las del músculo cardiaco.^{1,2} La hiperkalemia es definida como el aumento de los niveles séricos de K > 6.0 mEq/L, o el incremento del 25% de la línea basal tres días antes o siete días después del inicio de la quimioterapia. Dentro de las principales complicaciones de la hiperkalemia está el desarrollo de arritmias cardíacas, una de las más serias complicaciones relacionadas con el SLT, comúnmente se observa de seis a 72 horas posteriores a la quimioterapia.¹ El tejido neuromuscular y cardiaco son más susceptibles a los cambios de los niveles de potasio, los síntomas neuromusculares incluyen fatiga, calambres musculares, anorexia, parestesias, e irritabilidad.⁶⁻⁸ En el tejido cardiaco, dependiendo del grado de hiperkalemia, pueden ocurrir cierta variedad de cambios electrocardiográficos, incluyendo ondas T picudas (> 5 mm) cuando los niveles de potasio son de 6-7 mEq/L; el complejo QRS se amplia, y la onda p disminuye su amplitud cuando los niveles séricos de potasio se encuentran en 7-8 mEq/L; la fusión del complejo QRS con la onda T, formando una onda, se presentar cuando el nivel sérico de potasio es de 8-9 mEq/L.⁶⁻⁸ La mayoría de los síntomas se presentan con niveles séricos de potasio arriba de 6 mEq/L.¹ Cuando coexiste daño renal, acidosis

metabólica y terapia con ahorreadores de potasio pueden empeorar la hiperkalemia, por lo que deben ser observados cercanamente y corregidos de manera oportuna.⁸

La pseudohiperkalemia un estado que se presenta en algunas ocasiones en pacientes con leucemia mielocítica aguda y leucemia linfocítica aguda con leucocitosis > 100,000. Los niveles elevados de potasio falsos ocurren como resultado de la lisis mecánica de las células blancas, durante la flebotomía o los cambios iónicos seguidos de la coagulación sanguínea.⁸

Hiperfosfatemia e hipocalcemia

La hiperfosfatemia es definida como el fosfato sérico ≥ 4.5 mg/dL o el incremento de 25% sobre la línea basal, tres días antes o siete días después del inicio de la quimioterapia. Ambas anomalías electrolíticas usualmente se desarrollan 24 a 48 horas posteriores a la quimioterapia.^{2,6,8} Severos mecanismos contribuyen a la elevación de fosfato en el SLT, los cuales incluyen aumento de la liberación endógena como resultado de la masiva destrucción celular, lo que daña de manera secundaria la filtración glomerular y provoca falla renal por nefropatía por urato y nefrocalcínosis, de esta manera disminuye la capacidad de las células malignas de usar fosfato endógeno.⁸ La sintomatología relacionada con la hiperfosfatemia es manifestada de manera indirecta por efecto del calcio; el fosfato de calcio se precipita cuando los productos de la solubilidad del fosfato y el calcio son excedidos, conduciendo a hipocalcemia y daño a órganos relacionado con la deposición de calcio dentro de éstos.^{2,6,8} La hiperfosfatemia severa se asocia con la aparición de náusea, vómitos, diarrea, letargia y convulsiones.⁸ Otro dato importante es que la hiperfosfatemia puede resultar en la precipitación tisular de fosfato de calcio, dando como resultado hipocalcemia, calcificación metastásica, calcificación intrarrenal, nefrocalcínosis, nefrolitiasis y, de manera adicional, uropatía obstructiva.⁸

La hipocalcemia puede producir tanto síntomas neurológicos como cardíacos. Las manifes-

taciones neurológicas incluyen calambres musculares, tetania, convulsiones, coma y raramente la muerte.^{2,6,7,8} Las manifestaciones cardíacas incluyen prolongación asintomática del intervalo QT y la depresión de la contractilidad cardíaca, el tratamiento de la hipocalcemia asintomática no es comúnmente recomendado.^{4,9}

PREVENCIÓN

Un manejo óptimo del SLT debe involucrar la preservación de la función renal como principal objetivo, además de incluir la prevención de arritmias e irritabilidad muscular. Para la prevención del SLT se pueden clasificar en aquellos factores de riesgo que son modificables y los factores de riesgo no modificables.² Dentro de los factores modificables se encuentra el mantener un adecuado estado de hidratación, así como evitar el uso de medicamentos nefrotóxicos que de manera concomitante aumentan la susceptibilidad del riñón, los factores no modificables se basan en anomalías citogenéticas y enfermedades concomitantes.²

Prevención de daño renal

Reduciendo los niveles de ácido úrico con el uso de allopurinol, y particularmente con el uso de rasburicasa, se puede preservar y mejorar la función renal; de esta manera se reduce los niveles séricos de fósforo como efecto benéfico secundario.^{4,9} Los niveles de ácido úrico con el uso de allopurinol tardan aproximadamente dos días o más en disminuir, lo que reduce el desarrollo de nefropatía por urato.⁴ Sin embargo, a pesar del uso de allopurinol, se produce nefropatía por xantina.⁸ Para prevenir la acumulación de xantina y directamente destruyendo el ácido úrico, la rasburicasa es mayormente efectiva para el tratamiento y la prevención del SLT.⁸ La alcalinización urinaria aumenta la solubilidad del ácido úrico, pero como efecto colateral la solubilidad del fosfato de calcio, ya que es más difícil de corregir la hiperfosfatemia que la hiperuricemia, la alcalinización de la orina deberá ser evitada en pacientes con SLT.^{4,9}

Sin embargo, si se llega a utilizar la alcalinización urinaria, se deberá suspender su uso cuando la hiperfosfatemia se desarrolle.⁹

El uso concomitante de agentes nefrotóxicos y otros medicamentos pueden exacerbar el balance hidroelectrolítico, debiendo de ser suspendido inmediatamente, si es posible.⁹ Algunos medicamentos nefrotóxicos incluyen antimicrobianos como los aminoglucósidos, anfotericina B y, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Otros medicamentos que deben de ser suspendidos son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los diuréticos ahorradores de potasio, ya que éstos pueden empeorar la hiperkalemia; la pirazinamida y el ácido nicotínico, a través de la inhibición del transportador URAT1, promueven los altos niveles de urato en los túbulos renales, pudiendo terminar en cristalización, por lo que también deben de ser evitados.^{8,9}

Prevención de arritmias cardíacas e irritabilidad neuromuscular

La hiperkalemia representa el componente más dañino del SLT porque puede producir muerte súbita a causa de arritmias cardíacas. Se debe de limitar la ingesta de potasio y fósforo en aquellos pacientes durante el periodo de riesgo de presentar SLT.² Frecuentemente, deben de ser medidos los niveles séricos de potasio (cada 4-6 horas), así como monitorización cardíaca continua y administración oral de sulfato sódico de poliestireno; éste es recomendado en pacientes con el SLT y daño renal grave, ya que ayuda a disminuir los niveles de potasio en sangre.² La hemodiálisis y la hemofiltración remueven efectivamente el potasio, el uso de soluciones polarizantes o beta agonistas pueden utilizarse como medidas temporales, el gluconato de calcio deberá de ser utilizado para reducir el riesgo de arritmia mientras se mantiene en espera de hemodiálisis.^{2,4}

La hipocalcemia también puede llevar a arritmias e irritabilidad muscular, controlando los niveles séricos de fosfato se previene la hipocalcemia.⁹ La hipocalcemia sintomática deberá

de ser tratada con calcio a la dosis baja requerida para eliminar los síntomas; si se administra gran cantidad de calcio, aumenta la posibilidad de producirse cristales de fosfato de calcio, como ya se comentó anteriormente; si la hipocalcemia no se acompaña de sintomatología, no deberá ser tratada.^{2,9}

Factores de riesgo no evitables

Los pacientes con anomalías citogenéticas descubiertas asociadas a lesiones malignas están predispuestos en mayor medida a presentar el SLT. El descubrimiento de transportadores específicos de urato que pueden influir en el desarrollo del SLT puede explicar el porqué se desarrolla el síndrome en aquellos pacientes que recibieron una adecuada hidratación intravenosa y profilaxis con inhibidores de la xantina oxidasa antes y después de la quimioterapia.² En los pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se deberá de evitar el uso de rasburicasa porque el peróxido de hidrógeno, un producto derivado de la destrucción celular, puede producir metahemoglobinemía y, en casos severos, anemia hemolítica.^{2,8} La rasburicasa es recomendada como tratamiento de primera línea en pacientes que tienen alto riesgo de desarrollar el SLT.^{2,4,6,9} Los enfermos con bajo grado de riesgo pueden ser tratados usualmente con fluidos intravenosos, con o sin allopurinol, pero deberán de ser monitorizados diariamente en busca de signos del SLT.^{4,9}

TRATAMIENTO

Los fundamentos del manejo actual se basan en una hiperhidratación del paciente, el uso de inhibidores de la xantina oxidasa e inhibidores de la urato oxidasa.^{4,9}

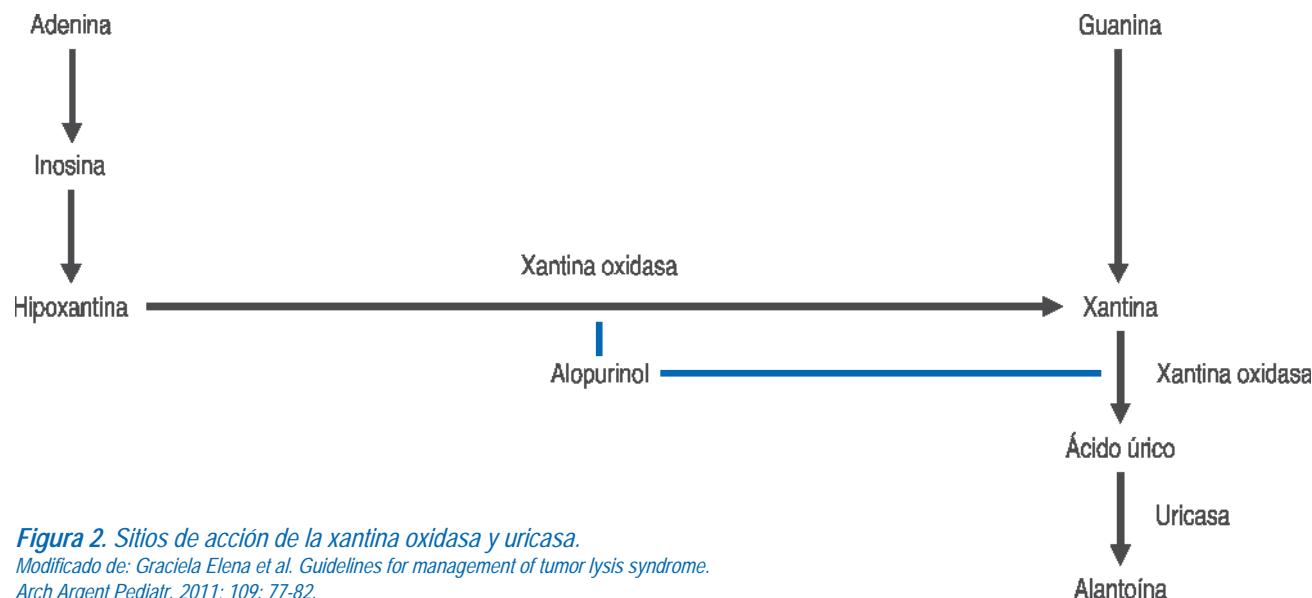
Hidratación

La hidratación con líquidos intravenosos es administrada 48 horas previas al inicio de la quimioterapia. Los pacientes con cáncer presentan alto riesgo de presentar disminución de

volumen; por lo tanto, todos aquellos enfermos que tienen riesgo de presentar el SLT deben de recibir hidratación intravenosa, para mejorar rápidamente la perfusión renal, la filtración glomerular, evitar la oliguria y minimizar la acidosis (lo que baja el pH urinario y promueve la formación de cristales de ácido úrico).^{8,9} Esto se logra con hiperhidratación del paciente, requiriendo fluidos intravenosos o razón de 2,500 a 3,000 mL/m²sc/día, en pacientes con alto riesgo.^{8,9} La hidratación es considerada el método preferente para incrementar la excreción de orina, pero los diuréticos también son necesarios; por lo tanto, en pacientes en quienes la diuresis continua baja a pesar de un óptimo estado de hiperhidratación, se recomienda utilizar agentes diuréticos, para promover de esta manera la diuresis, teniendo como objetivo lograr una excreción total de al menos de 2 mL/kg/hora o a razón de 100 a 150 mL/m²sc previa administración de quimioterapia. Los diuréticos utilizados son manitol con dosis de 0.5 mg/kg o furosemida en dosis de 0.5-1.0 mg/kg.⁸ En casos de oliguria severa o anuria una dosis única de furosemida de 2 a 4 mg/kg debe iniciar la diuresis.⁸

Inhibidores de la xantina oxidasa

El allopurinol es el primer prototipo de los inhibidores de la xantina oxidasa. Existen en dos vías de administración: oral e intravenosa, con eficacia similar. Es comúnmente utilizada de manera intravenosa por la intolerancia de estos pacientes a la vía oral.^{2,8} El allopurinol alcanza su pico de efecto cinco a siete días posteriores a su uso. La dosis vía oral es de 200 mg a 300 mg/m²sc, siendo la dosis máxima de 800 mg al día.⁸ La dosis utilizada intravenosa es de 200 a 400 mg/m²sc diariamente; la dosis máxima es de 600 mg al día. Actualmente, dos nuevos agentes inhibidores de la xantina oxidasa están siendo investigados: Febuxostat y Y700. Fueron sintetizados y se descubrieron los beneficios en los pacientes con hiperuricemia (*Figura 2*). Febuxostat es un nuevo antagonista selectivo de la xantina oxidasa descubierto en 2004, que en comparación con allopurinol pre-

**Figura 2.** Sitios de acción de la xantina oxidasa y uricasa.

Modificado de: Graciela Elena et al. Guidelines for management of tumor lysis syndrome. Arch Argent Pediatr. 2011; 109: 77-82.

senta mayor eliminación de urato.² De manera similar Y700 es otro inhibidor de la xantina oxidasa de nueva generación que pertenece al grupo 1 del fenilpirazol.²

Y700 es más potente que el allopurinol y reduce más eficazmente los niveles de urato, de manera similar como lo hace el Febuxostat, utilizando de manera primaria la eliminación del ácido úrico a través del sistema hepático, y así conservando la funcionalidad renal. Ambos agentes no han sido aprobados por la FDA; su utilización ha sido comprobada en la gota y no en el SLT.²

Urato oxidasa

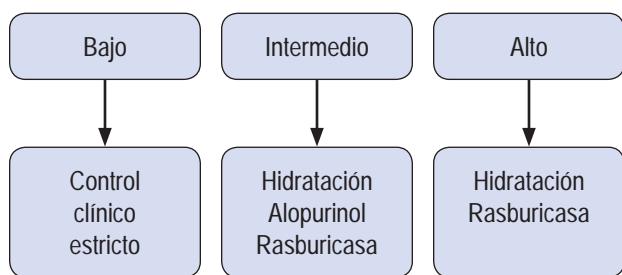
La uricasa más utilizada actualmente es la Rasburicasa, una enzima recombinante tetramérica de 34 kD que induce a la urato oxidasa que convierte el ácido úrico en alantoína.^{2,8} La alantoína es 5-10 veces más soluble que el ácido úrico y por lo tanto, más fácilmente eliminada por el riñón.^{8,9} La rasburicasa presenta una acción muchísimo más rápida que el allopurinol, puede disminuir los niveles de ácido úrico en sangre en la cuatro horas posteriores a su administración. Debido al alto costo de la rasburicasa, es utilizada como profilaxis de la hiperuricemia en pacientes con alto riesgo de presentar el SLT.

Se debe administrar una dosis de 0.05-0.2 mg/kg/día, con duración de uno a tres días.²

A pesar de su grandioso potencial en el tratamiento del SLT, la rasburicasa y las uricasas nativas son altamente inmunogénicas, la hipersensibilidad y las reacciones anafilácticas han sido reportadas, siendo contraindicado su uso en pacientes con asma, en aquellos con alto riesgo de reacciones de hipersensibilidad y en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.²

Manejo del daño renal severo

A pesar de óptimos cuidados generales en pacientes con SLT, el daño renal se desarrolla en algunos enfermos y requieren terapia de reemplazo renal, probablemente a causa de anomalías citogenéticas.^{1,2} Las indicaciones para remplazo renal en el paciente con SLT es el mismo que en cualquier otra patología que produzca daño renal irreversible; sin embargo, se utilizan menores umbrales en los pacientes con SLT debido a la rápida liberación y acumulación de potasio, especialmente enfermos con oliguria.² En los pacientes con SLT, la hiperfosfatemia llega a inducir hipocalcemia sintomática, lo que justifica el uso de diálisis.² La eliminación de fosfato aumenta, si aumenta el tiempo de tratamiento, lo

**Figura 3. Manejo según el riesgo.**

Modificado de: Graciela Elena et al. Guidelines for management of tumor lysis syndrome. Arch Argent Pediatr. 2011; 109: 77-82.

que ha llevado a utilizar continuamente terapias de remplazo renal más eficaces en los pacientes con SLT.^{2,8} Hoy en día no se sabe mucho sobre la efectividad de la diálisis para la eliminación del ácido úrico; sin embargo, en aquellos países en los que se cuenta con rasburicasa y no existe contraindicación de su uso, la hiperuricemia raramente es indicación de diálisis.²

MONITORIZACIÓN

Para todos los pacientes la monitorización deberá de ser continua durante el periodo de riesgo para desarrollar el SLT. La diuresis es el factor clave en los enfermos con riesgo de presentar el

SLT y en aquellos en los que ya se desarrolló.² Posterior al inicio de la quimioterapia en los pacientes, se deben realizar estudios: biometría hemática, gasometría, ionograma, calcio iónico y total, fosforo, potasio, urea, creatinina, ácido úrico, examen general de orina, relación ácido úrico/creatinina (predictor al inicio del SLT); algunos otros estudios que se realizan son ecografía renal y abdominal, ecocardiograma, electrocardiograma y radiografía de tórax, sobre todo en aquellos pacientes de alto riesgo.^{6,9} En los sujetos con bajo riesgo, se debe realizar de manera rutinaria valoración de la diuresis y se debe manejar un balance hidroelectrolítico, siendo necesaria monitorización diaria; en los pacientes con riesgo intermedio se debe de realizar monitorización de laboratorio cada ocho a 12 horas, en conjunto con conteo de diuresis; y en pacientes con alto riesgo deben de utilizarse cuidados intensivos de enfermería con monitorización cardiaca continua, balance de ingresos y egresos cada seis horas, el ritmo diurético cada seis horas, la tensión arterial y signos de sobrecarga de volumen cada seis horas, así como control de peso cada 12 horas, estudios complementarios cada cuatro a seis horas después del inicio de la terapia (Figura 3).²

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott CH, Jones DP, Ching-Hon P. The tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011; 364: 1844-1854.
2. Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, Schreiber MJ Jr. Tumor lysis syndrome. Semin Thromb Hemost. 2007; 33: 397-407.
3. Ararambide K, Toto RD. Tumor lysis syndrome. Semin Nephrol. 1993; 13: 273-280.
4. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. 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: 578-586.
5. Salit RB, Bishop MR. The envolving world of tumor lysis syndrome. How we treat tumor lysis syndrome. Oncology. 2011; 369-337.
6. 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: 2767-2778. [Erratum, J Clin Oncol 2010;28:708.]
7. Cairo MS, Bishop M. Tumor Lysis Syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004; 127: 3-11.
8. Graciela E, Rossi N, Parias N, Donato H. Guidelines for management of tumor lysis syndrome. Arch Argent Pediatr. 2011; 109: 77-82.
9. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage G, Bron D, Sanz MA et al. Rasburicase (Recombinant Urate Oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer, Am Cancer Soc. 2003; 98 (5): 1048-1054.
10. Solh M, Appel J. Tumor lysis syndrome, Hospital physician. Resident Grand Rounds 2008, 25-29.