

Síndrome de lisis tumoral

M. José Castillo Lizarraga^a y Diego Ruiz López^b

^aEquipo de Soporte de Atención Domiciliaria. Área 7 de Atención Primaria. Madrid.

^bUnidad de Cuidados Paliativos. Fundación Instituto San José. Madrid. España.

Actuación inmediata

El síndrome de lisis tumoral está originado por una citólisis espontánea o por la destrucción masiva de las células tumorales, que ocurre horas después del inicio del tratamiento. Las consecuencias metabólicas de esta lisis tumoral son hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e insuficiencia renal aguda.

El síndrome de lisis tumoral (SLT) está originado por una citólisis espontánea o por destrucción masiva de las células tumorales, que ocurre horas después del inicio del tratamiento. Las consecuencias metabólicas de esta lisis tumoral son hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e insuficiencia renal aguda.

Este síndrome es más frecuente en linfomas poco diferenciados y leucemias, aunque también puede aparecer en tumores sólidos. Las manifestaciones clínicas suelen presentarse tras las primeras 6-72 h del inicio del tratamiento y suelen persistir durante 3-7 días.

La prevención es el aspecto fundamental. Se deben identificar los factores de riesgo se presentan el síndrome de lisis tumoral, hacer un estudio analítico previo basal, profilaxis mediante hidratación, alcalinización de la orina y prevención de la nefropatía por hiperuricemia mediante el uso de alopurinol o rasburicasa. También es importante evitar el aporte de potasio y la posible administración de fármacos nefrotóxicos.

Incidencia

No hay datos que nos permitan conocer la incidencia real de este síndrome, sin embargo, los tumores que se asocian con más frecuencia a la aparición del SLT son los linfomas poco diferenciados (linfoma de Burkitt) y las leucemias (leucemia aguda linfoblástica [LAL] y leucemia aguda mieloblástica [LAM] en menor proporción). También puede aparecer en tumores sólidos como el cáncer testicular, de mama, pulmonar de células

pequeñas y de ovario con alto grado de proliferación y citólisis. Por último, se han descrito casos de SLT espontáneo asociado a tumores de rápido crecimiento y alto recambio celular.

Factores de riesgo

Puede establecerse una clasificación según los factores predisponentes en la aparición del SLT:

1. Según la enfermedad de base:
 - Enfermedades con elevado índice proliferativo:
 - Leucemias agudas: LAL, LAM.
 - Linfomas no hodgkinianos agresivos: Burkitt, linfoblástico, difuso de células grandes y otros linfomas.
 - Elevada masa tumoral:
 - Linfomas: estadio avanzado, masas voluminosas y lactato deshidrogenasa (LDH) elevada.
 - Leucemias agudas: hiperleucocitosis.
2. Según el tipo de tratamiento:
 - Agresivo.
 - Combinación de quimioterapia intensiva y bioterapia (anticuerpos monoclonales).
 - Citostáticos nefrotóxicos (metotrexato, derivados del platino).
3. Por factores individuales del paciente:
 - Insuficiencia renal:
 - Prerenal (deshidratación, vómitos).
 - Secundaria a hipercalcemia tumoral.
 - Insuficiencia cardíaca.

Fisiopatología

Durante la quimioterapia suele aparecer hiperuricemia, debido a que se acelera la destrucción de las células neoplásicas y aumentan los valores séricos de ácido úrico por el alto recambio de ácidos nucleicos. De esta forma se produce la precipitación del ácido úrico en el riñón, que provoca insuficiencia renal.

La hiperfosfatemia (la concentración del fósforo es 4 veces mayor en las células malignas que en las normales) se debe a la liberación de fosfatos intracelularmente durante la lisis tumoral, lo cual produce hipocalcemia y provoca irritabilidad neuromuscular y tetania. El depósito renal de fosfato cálcico y la hiperfosfatemia pueden producir insuficiencia renal.

Tabla I. Manifestaciones clínicas de las distintas alteraciones metabólicas en el síndrome de lisis tumoral

Alteración metabólica	Síntomas
Hiperpotasemia	Náuseas y vómitos, anorexia, debilidad y alteraciones musculares y cardíacas Otros: letargia, debilidad muscular y parestesias, alteraciones en el ECG (ondas T picudas en las derivaciones precordiales, PR alargado, aplanamiento o ausencia de la onda P, ensanchamiento del QRS). Arritmias y muerte súbita en casos graves ($K^+ > 8$ mEq)
Hiperfosfatemia	Deterioro mental, debilidad, calambres, hiperreflexia, tetania, insuficiencia renal, náuseas y vómitos, diarrea, letargia y alteraciones del ritmo cardíaco (taquicardia ventricular, torsade des pointes)
Hipocalcemia	Calambres, espasmos, parestesias, taponamiento cardíaco, hipotensión, confusión, delirium, alucinaciones, convulsiones, alteraciones cardíacas y de la coagulación
Hiperuricemia	Náuseas y vómitos, letargia, oliguria, anuria, anorexia, hematuria Aumento de los valores de urea y creatinina: edema, neuropatía e insuficiencia renal aguda 10-15 mg/dl: letargia, náuseas y vómitos 20 mg/dl: HTA, déficits sensoriales
Insuficiencia renal aguda	Náuseas y vómitos, letargia Oliguria/anuria: edema, HTA, ICC, hematuria, acidosis metabólica Uropatía obstructiva: insuficiencia renal, confusión, somnolencia, convulsiones, coma

ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva.

La hiperpotasemia se debe a la destrucción de las células tumorales que liberan potasio de su interior. En los pacientes con insuficiencia renal puede dar lugar a arritmias ventriculares y muerte súbita.

Otro aspecto importante que se debe considerar es la prevención de la xantiniuria. El alopurinol bloquea el catabolismo de la hipoxantina y la xantina, por lo que se aumenta la concentración de los mismos. La xantina es menos hidrosoluble que el ácido úrico, por lo que es frecuente su precipitación en el túbulo renal en forma de cristales, provocando nefropatía.

Manifestaciones clínicas

El SLT debe sospecharse en pacientes con gran masa tumoral que desarrollan insuficiencia renal aguda junto con hiperuricemia (> 15 mg/dl) y/o hiperfosfatemia (> 8 mg/dl). Deben descartarse en estos pacientes otras causas de insuficiencia renal, como la uropatía obstructiva y la hipercalcemia tumoral, entre otras.

Las manifestaciones clínicas suelen presentarse tras las primeras 6-72 h del inicio del tratamiento y persisten durante 3-7 días. La hiperpotasemia aparece en las primeras 6-72 h, la hiperfosfatemia a las 24-48 h del inicio y, por último, la hiperuricemia en las 48-72 h siguientes (tabla I).

Los criterios diagnósticos, según los criterios de Cairo-Bishop (2004), modificados por la clasificación de Hande-Garrow, son:

1. Hallazgos de laboratorio: 2 o más de los siguientes criterios:

- Ácido úrico ≥ 8 mg/dl.
- Potasio ≥ 6 mEq/l.
- Fósforo $\geq 6,5$ mg/dl en adultos y $\geq 4,5$ mg/dl en niños.
- Calcio ≤ 7 mg/dl.

2. Clínicamente se define por los hallazgos de laboratorio mencionados anteriormente junto con uno o más de los siguientes datos:

- Aumento de creatinina sérica 1,5 veces por encima de las cifras normales de referencia.
- Arritmia cardíaca/muerte súbita.
- Convulsiones.

Se puede establecer una graduación del SLT de 0 a 5 (donde el grado I sería la forma más leve y el grado V sería la más grave), según la elevación de la cifra de creatinina, la presencia y tipo de arritmia cardíaca, y la presencia y gravedad de las convulsiones.

Prevención

Es el aspecto fundamental que se debe considerar en el SLT. Debe tratarse previamente, al menos 2 días antes, a cualquier paciente con una neoplasia de alto recambio celular que vaya a recibir quimioterapia o radioterapia. Es importante identificar los factores asociados como la enfermedad de base, el tipo de tratamiento y los factores individuales de los pacientes. Es importante establecer un estudio analítico basal con hemograma, estudio básico de coagulación, bioquímica con electrolitos y función renal, con controles posteriores cada 12 h.

Hidratación intravenosa

El objetivo es aumentar la diuresis y así reducir la precipitación de ácido úrico en los túmulos renales. Sin embargo, en algunos pacientes puede conducir a sobrecarga de líquidos y producir insuficiencia renal y cardíaca. Previamente deben tratarse las formas reversibles de insuficiencia renal.

Las recomendaciones son de 2-3 l/m²/día en niños y adultos (200 ml/kg/día en los niños con peso ≤ 10 kg). Debe monitorizarse la salida de ácido úrico y mantenerse en el rango de 80-100 ml/m² (4-6 ml/kg/h si peso ≤ 10 kg). La elección del tipo de hidratación depende de la sintomatología. Se sugiere el uso inicial de dextrosa al 5%. En pacientes con hiponatremia o depleción de volumen debe utilizarse suero salino. Debido al riesgo de hiperpotasemia e hiperfosfatemia, no deben suplementarse al inicio de la fluidoterapia.

Alcalinización de la orina

El uso de acetazolamida y/o bicarbonato sódico es controvertido. Sólo hay evidencia de eficacia con el suero salino, para reducir la precipitación del ácido úrico. Su uso puede conducir al depósito de fosfato cálcico en el riñón, corazón y otros órganos. Sólo debe ser utilizado el bicarbonato sódico en pacientes con acidosis metabólica.

Tabla II. Tratamiento de los pacientes con alto riesgo de desarrollar síndrome de lisis tumoral^a

Hiperpotasemia leve	Furosemida (40-60 mg./día i.v.) Resincalcio v.o. 20 g/6-8 h
Hiperpotasemia moderada (6-8 mmol/l)	Insulina rápida 10 U en 500 ml de suero glucosilado al 5% en 1-2 h
Hiperpotasemia grave (> 8 mmol/l) o alteraciones	Bicarbonato sódico 0,5-1 mEq/kg en 30-60 min Si alteraciones ECG: gluconato cálcico 1 g (10 ml de gluconato cálcico 10% i.v. en 2-3 min). Repetir a los 5-10 min si precisa
Hiperfosfatemia leve (5-6 mg/dl)	Hidróxido de aluminio 15-20 ml/8 h Acetazolamida 15 mg/kg cada 4 h
Hiperfosfatemia grave o insuficiencia renal	Diálisis
Hipocalcemia leve	Tratamiento de la hiperfosfatemia
Hipocalcemia grave/tetania	Gluconato cálcico 2 g (180 mg de calcio elemental o 20 ml de gluconato cálcico al 10%) i.v. en 10 min, seguido de 6 g en 500 ml en 4-6 h No mezclar con bicarbonato o suero bicarbonatado
Hiperuricemia	Hidratación (> 2.000 ml/m ² /día) Alcalinización orina (pH > 7,5); suero bicarbonatado (100 mEq/día de bicarbonato) Alopurinol 300 mg/12-24 h v.o

ECG: electrocardiograma; i.v.: vía intravenosa; v.o. vía oral.

Alopurinol

Es un análogo de la xantina, que inhibe competitivamente la xantina oxidasa, bloqueando el metabolismo de la hipoxantina y la xantina hacia el ácido úrico. Reduce la neoformación de ácido úrico y reduce la uropatía obstructiva en estos pacientes. Sin embargo, el alopurinol no reduce la concentración de ácido úrico antes de iniciar el tratamiento, por ello en los pacientes con hiperuricemia previa se recomienda la rasburicasa. También produce aumento de xantina e hipoxantina, provocando xantiniuria y depósito de los cristales en el túbulo renal que causan insuficiencia renal. También reduce la degradación de otras purinas, como 6-mercaptopurina o azatioprina. Además interacciona con muchos fármacos, como ciclofosfamida, metotrexato, ampicilina y diuréticos tiazídicos.

La dosis es de 100 mg/m² cada 8 h (máximo 800 mg/día). En niños la dosis es de 50-100 mg/m² cada 8 h (máximo 300 mg/día) o 10 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 h. Precisa ajuste de dosis del 50% en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con imposibilidad para el uso de la vía oral, puede administrarse alopurinol intravenoso, en dosis de 200-400 mg/m²/día en 1,3 dosis (máximo 600 mg/día).

Debe iniciarse a las 24-48 h de la quimioterapia y continuar durante 3-7 días tras la normalización de los valores de ácido úrico u otros que indican lisis tumoral (p. ej., el aumento de LDH).

Rasburicasa

La enzima uricasa cataliza la oxidación del ácido úrico a un compuesto más hidrosoluble que contiene alantoína. Está presente en la mayoría de los mamíferos pero no en los seres hu-

manos. La rasburicasa es una enzima obtenida por recombinación genética. Es muy bien tolerada y es eficaz en la prevención del SLT. Tiene mayor rapidez de acción que el alopurinol que reduce la formación de ácido úrico pero no la concentración plasmática de ácido úrico.

A pesar de eso, un 3-5% de los pacientes presentan SLT, incluso puede producirse de forma espontánea antes de la quimioterapia, sobre todo en pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia aguda.

La dosis recomendada es 0,15-0,2 mg/kg de rasburicasa en una infusión de 50 ml de suero salino durante 30 min una vez al día durante 5 días. Sin embargo, hay diferentes situaciones:

- En pacientes con alto riesgo de SLT o valores de ácido úrico > 7,5 mg/dl se usa 0,2 mg/kg de rasburicasa.
- En pacientes con riesgo intermedio con concentraciones de ácido úrico ≤ 7,5 mg/dl, 0,15 mg/kg de rasburicasa.
- En pacientes con bajo riesgo de SLT con ácido úrico < 7,5 mg/dl, 0,10 mg/kg de rasburicasa.

En pacientes con lisis tumoral masiva es preciso doblar la dosificación del fármaco. La duración del tratamiento depende del grado de control de la uricemia. Suele ser de 1-7 días, siendo la media de 3 días. Está contraindicada en mujeres embarazadas o lactantes, y en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

En la tabla II se describe el tratamiento según la alteración bioquímica que constituye una urgencia hematológica.]

A tener en cuenta

- El SLT es una complicación que ocurre durante el tratamiento de las enfermedades neoplásicas. Se produce a las pocas horas del inicio con una citólisis espontánea o por una destrucción masiva de células tumorales.
- Las alteraciones metabólicas más frecuentes son hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e insuficiencia renal aguda.
- Los tumores más frecuentemente asociados con el SLT son los linfomas poco diferenciados y las leucemias. También puede aparecer en tumores sólidos y espontáneamente de manera ocasional.
- El pilar fundamental del tratamiento es la prevención mediante la hidratación, alcalinización de la orina, profilaxis de la nefropatía por ácido úrico, y evitar la administración de fármacos nefrotóxicos.

Errores habituales

- Olvidar que la prevención no constituye el aspecto fundamental en el SLT. Se debe evitar llegar a situaciones extremas que en ocasiones pueden requerir hemodiálisis.

- No considerar la hiperhidratación como la medida recomendada en todos los pacientes en situación de riesgo para el SLT.
- Demorar el tratamiento. Debe ser rápido y enérgico. Constituye una urgencia oncohematológica.

Bibliografía recomendada

Dragos P, Bar-Ziv J, Catane R. Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. *Am J Clin Oncol*. 1994;17:502-5.

Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008;93:9-14.

Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med*. 1997;103:363-7.

Larson RA, Ching-Hon P. Tumor lysis syndrome [monografía en internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2008 [revisión 5 de septiembre de 2008]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

López-Jiménez J, de la Cámara R. Tratamiento de soporte en el paciente oncohematológico.

Pumo V, Sciacca D, Malaguarnera M. Tumor lysis syndrome in elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64:31-42.