

ARTÍCULO DE REVISIÓN**SÍNDROME DE LISIS TUMORAL. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A 90 AÑOS DE SU DESCRIPCIÓN***TUMOR LYSIS SYNDROME. BIBLIOGRAPHIC REVIEW AT 90 YEARS OF ITS DESCRIPTION*

María Daniela Delgado¹, Jorge José Cestari², Ariel Hernán Lestón Tauret², Guillermo Alemanno²

1) Instituto Nefrológico Isidro Casanova (INIC), Buenos Aires, Argentina

2) Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina

Rev Nefrol Dial Traspl. 2018;38(2): 148-59

RESUMEN

El síndrome de lisis tumoral es una constelación de alteraciones metabólicas descrita por primera vez en la literatura médica en el año 1929 e incrementándose su referencia desde el advenimiento de la quimioterapia en la década de 1960 y es de gran relevancia clínica debido a que es considerada la emergencia oncológica más frecuente siendo potencialmente letal.

En los casi 90 años transcurridos desde su primera mención el saber médico ha progresado en cuanto a la comprensión de la fisiopatología pero sigue siendo discutida en diversos ámbitos su definición, clasificación y manejo terapéutico. El reconocimiento temprano de los pacientes en riesgo de padecerlo y el inicio veloz del tratamiento son esenciales.

En este trabajo se realizará una actualización y revisión del tema con especial énfasis en aquellos aspectos que aún se encuentran en discusión y cuya falta de definición podrían ser responsables de la falta de información certera acerca de la incidencia de dicho síndrome y de sus implicancias clínicas en la morbi-mortalidad de los pacientes que lo padecen.

PALABRAS CLAVE: lisis tumoral; enfermedades metabólicas; tumores; oncología; morbi-mortalidad

ABSTRACT

Tumor lysis syndrome refers to the constellation of metabolic disturbances which was first described in medical literature in 1929; references to this syndrome have increased since the advent of chemotherapy in the 1960s. It has great clinical relevance since it is considered to be the most frequent oncological emergency and it is potentially fatal.

Since it was first mentioned 90 years ago, medical knowledge has broadened concerning the understanding of this pathophysiology; however, its definition, classification and therapeutic management are still discussed in various fields. It is essential to identify patients at risk early and start treatment quickly.

This study will provide an update and review of the subject with particular emphasis on those aspects which are still under discussion. Not having a clear definition could be the reason why there is not accurate information regarding the incidence of this syndrome and its clinical impact on the morbidity and mortality of patients suffering from this it.

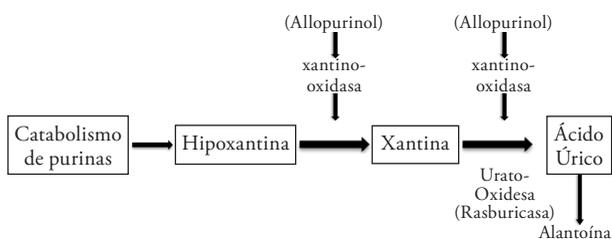
KEYWORDS: tumor lysis; metabolic diseases; tumors; oncology; morbi-mortality

DEFINICIÓN, FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es la emergencia oncológica más frecuente tanto en adultos como en niños.⁽¹⁾ Si bien no existe una definición ni criterios diagnósticos universalmente aceptados, se entiende al SLT como el conjunto de alteraciones metabólicas que resultan de la destrucción de células tumorales que puede ser espontánea o secundaria a la instauración del tratamiento.⁽²⁻³⁾ La lisis de las células tumorales genera liberación masiva del contenido intracelular que incluye ácidos nucleicos, proteínas y electrolitos al torrente sanguíneo pudiendo desencadenar el desarrollo de hiperkalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia.

La hiperuricemia hallada es consecuencia de la liberación masiva de las purinas originadas en la ruptura de ácidos nucleicos que son metabolizados a xantina y posteriormente a ácido úrico, que es no hidrosoluble, por la enzima xantino-oxidasa (**Figura 1**). Los humanos no poseen la enzima urato-oxidasa, debido a un gen defectuoso, que metaboliza el ácido úrico a alantoína, un compuesto hidrosoluble y excretable por vía renal.⁽⁴⁾ El ácido úrico es filtrado libremente en el glomérulo y reabsorbido y secretado en el túbulo proximal.

Figura 1. Metabolismo de purinas



El allopurinol es un inhibidor de la enzima xantino-oxidasa a través de su metabolito activo oxipurinol. La línea de puntos indica un proceso metabólico no presente en humanos, la conversión del ácido úrico en un compuesto hidrosoluble alantoína. Este proceso es estimulado por el fármaco rasburicasa.

El URAT-1 es un transportador localizado en la membrana apical e intercambia aniones por urato y el OAT es un transportador ubicado en la membrana basolateral que intercambia aniones orgánicos

por urato. Cuando la capacidad de transporte luminal del ácido úrico se ve sobrepasada y llega una gran carga del mismo al túbulo distal y colector, este puede cristalizarse y precipitar en la luz tubular.⁽⁴⁾ En el SLT la formación de cristales puede obstruir los túbulos renales y causar injuria renal, particularmente en la presencia de deshidratación. Los cristales también son inductores de inflamación.⁽²⁾ Otros mecanismos directos de injuria renal en contexto de hiperuricemia son las alteraciones hemodinámicas como aumento de la presión capilar peritubular, vasoconstricción (por inactivación del óxido nítrico) y disminución del flujo sanguíneo renal con la resultante isquemia renal.⁽⁵⁾ El ácido úrico inhibe la proliferación de las células tubulares proximales por lo que podría retrasar la recuperación luego de la injuria renal aguda. Por lo tanto la hiperuricemia se asocia con el riesgo de SLT y la injuria renal aguda.⁽³⁾

La hiperkalemia suele ser el primer desorden electrolítico evidenciado durante el SLT. La concentración intracelular de potasio puede llegar a 120 mEq/L por lo que la ruptura masiva de células puede generar hiperkalemia cuando la capacidad de captación de potasio a cargo del músculo esquelético y el hígado se ve excedida, especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) o injuria renal aguda (IRA).⁽⁶⁾ Las manifestaciones clínicas varían desde náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, debilidad, calambres, parestesias y parálisis hasta taquicardia o fibrilación ventricular, síncope, asistolia y muerte súbita.⁽⁷⁾

Las células malignas hematológicas contienen cuatro veces más fosfato intracelular que las células linfoides normales, por lo tanto, la hiperfosfatemia es un hallazgo característico de la lisis tumoral y sucede cuando la capacidad de excreción renal del mismo se encuentra sobrepasada.⁽⁷⁾ La preexistencia de ERC o IRA son factores de riesgo para su desarrollo siendo menos frecuente en el SLT espontáneo debido al rápido ingreso del mismo a las células neoplásicas remanentes con metabolismo altamente activo.⁽⁸⁾ La hiperfosfatemia puede manifestarse con náuseas, vómitos, diarrea, letargia y asociarse a hipocalcemia por su unión con este catión y la cristalización en tejidos blandos y túbulo-

los renales. La formación de cristales de fosfato de calcio en conjunto con los cristales de urato, puede causar nefropatía obstructiva. La hipocalcemia puede manifestarse con calambres, espasmos, parestesias, tetania, arritmias ventriculares, bloqueos, hipotensión, confusión, delirio, alucinaciones y convulsiones. La ocurrencia simultánea de hiperfosfatemia e hipocalcemia no ha sido bien documentada fuera del síndrome de lisis tumoral.

El desarrollo de injuria renal aguda es una manifestación frecuente en el SLT y secundaria a múltiples mecanismos. La causa más frecuente es la nefropatía por uratos que es la formación y depósito de dichos cristales en el túbulo distal e intersticio renal secundaria a la hiperuricemia generando obstrucción. Como se mencionó anteriormente no es el único mecanismo que contribuye al desarrollo de injuria renal. Otras causas de injuria renal pueden ser la nefrocalcinosis (depósito de cristales de calcio), infiltración tumoral renal, xantineria, nefrotoxicidad por drogas y depleción del volumen intravascular. La liberación de citoquinas durante el SLT puede causar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y falla multiorgánica.⁽²⁾

CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En 1993 Hande y Garrow propusieron el sistema de clasificación más completo hasta ese momento para el síndrome de lisis tumoral realizando la distinción entre SLT clínico y de laboratorio.⁽⁹⁾ Las críticas a esta clasificación radicaban en que la definición de SLT de laboratorio requería un 25% de aumento del valor basal del parámetro de laboratorio analizado y, por tanto, no tomaba en consideración aquellos pacientes que se presentaban con valores anormales desde el inicio. Además requería que dichos cambios ocurrieran dentro de los 4 primeros días de iniciado el tratamiento, excluyendo así a pacientes con evidencia clínica de SLT al momento de la presentación, aquellos que lo desarrollaban de forma espontánea y a aquellos que lo presentaban luego del cuarto día de tratamiento.⁽⁷⁾

En el año 2004 Cairo y Bishop publicaron un nuevo sistema de clasificación, que es el más utilizado actualmente, modificando el previamente existente con el objetivo de que fuera práctico, fácilmente reproducible y clínicamente relevante (**Tabla 1**).⁽⁷⁾

Tabla 1. Cairo y Bishop. Definición y clasificación de síndrome de lisis tumoral

	SLT de laboratorio	SLT clínico
Ácido úrico	≥8 mg/dl o 25% de incremento del basal	Creatinina: valor 1-5 veces mayor al límite superior normal del valor de la institución
Potasio	≥6 mEq/L o 25% de incremento del basal	Arritmias cardíacas / muerte súbita
Fósforo	≥6.5 mg/dl (niños), ≥4.5 mg/dl (adultos) o 25% de incremento del basal	Convulsiones
Calcio	≥25% de descenso del basal	

Adaptado de Cairo MS, Bishop M. Tumour Lysis Syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127: 3-11.

El SLT de laboratorio (SLTL) se define como la presencia de dos más de las alteraciones desde los 3 días previos hasta los 7 días posteriores al inicio de la quimioterapia. Se asume que el paciente recibirá hidratación adecuada y fármacos hipouricemiantes. El diagnóstico de SLT clínico (SLTC) requiere la presencia de SLTL y

una o más de las alteraciones clínicas descritas asociadas con SLT: insuficiencia renal, arritmias cardíacas/muerte súbita y convulsiones. Además propusieron un sistema de graduación para determinar la gravedad del cuadro teniendo en cuenta la presencia o no de dichas manifestaciones clínicas.

Las críticas a esta clasificación radican en que: excluye a pacientes con SLT espontáneo, a pacientes con alteraciones de laboratorio no simultáneas,⁽⁴⁾ supone que los pacientes tienen un estado de hidratación adecuado y reciben fármacos hipouricemiantes, el incremento del 25% de los valores basales de laboratorio suele ser irrelevante desde el punto de vista clínico y no es significativo si se mantiene dentro del rango considerado como normal.⁽⁴⁾ Howard y col. propusieron criterios más estrictos para el diagnóstico de SLTL. Las anomalías de laboratorio deben estar presentes por un período de 24 hs y toda hipocalcemia sintomática debe ser considerada criterio diagnóstico sin importar el valor relativo de descenso.⁽²⁾ Además la diferenciación entre SLT clínico y de laboratorio es exclusivamente académica ya que las guías de recomendaciones sobre la prevención y el tratamiento del SLT sugieren tratamiento agresivo de las anomalías de laboratorio antes de la aparición de las secuelas clínicas.⁽⁶⁾ Los grados de SLT que son asignados según la severidad de las manifestaciones no suponen diferencias en el manejo de los pacientes. Desde el punto de vista nefrológico la definición de injuria renal aguda por el aumento de 1,5 veces el valor basal de creatinina que se utiliza en esta clasificación es discutido. No se distingue entre pacientes con ERC o IRA. Wilson y Berns redefinieron el criterio renal como el aumento absoluto de 0.3 mg/dl o relativo del 50% sobre el valor basal, alineándose de esta manera con los criterios AKI universalmente utilizados.⁽¹⁰⁻¹¹⁾ A pesar de las múltiples críticas, la Clasificación de Cairo y Bishop de SLT sigue siendo la más utilizada. Se sugiere especial atención al criterio de injuria renal sugiriendo utilizar los criterios de AKI para su definición, permitiendo estos últimos un mayor nivel de alerta y sospecha diagnóstica que en definitiva es lo que augurará mejores resultados.

El SLT espontáneo se define como la presencia del mismo sin la previa exposición a quimioterapia o radioterapia. Es considerado un evento poco frecuente pero debido a la inexistencia de criterios diagnósticos globalmente aceptados es

posible que se esté subestimando su incidencia. En el año 2004 se publicó una revisión retrospectiva que incluyó a 926 pacientes que presentaron injuria renal aguda en un determinado hospital de Taiwán desde 1999 a 2002. Se realizó el diagnóstico de SLT espontáneo asociado a nefropatía por uratos en 10 pacientes (1.08%) basado en los siguientes criterios: enfermedad neoplásica diagnosticada por biopsia, LDH significativamente aumentada (>500 u/L) e injuria renal aguda e hiperuricemia no secundarias al tratamiento con esteroides o citotóxicos. Los tumores que desarrollaron este síndrome se encontraban en estadios avanzados o eran grandes masas y el 80% tenían compromiso abdominal. Los 10 pacientes presentaron oliguria y requirieron diálisis, 7 de ellos recuperaron ritmo diurético durante el tratamiento y sólo 3 sobrevivieron. En este trabajo se concluye que el SLT espontáneo que se presenta con injuria renal aguda hiperuricémica es una causa poco frecuente de nefropatía por uratos en pacientes con neoplasias.⁽¹²⁻¹³⁾

Weeks y Kimple proponen que en ausencia de tratamiento citotóxico los pacientes con hiperuricemia, sospecha de enfermedad maligna con LDH elevada e injuria renal aguda con oligoanuria, a pesar de una resucitación con fluidos adecuada sin evidencia de causa obstructiva, sean considerados como posibles casos de SLT espontáneo iniciando de esta manera el tratamiento empírico adecuado para minimizar el daño mientras el diagnóstico es aclarado.⁽⁸⁾

El síndrome de lisis tumoral se asocia frecuentemente, en adultos, a linfoma no-Hodgkin (LNH) particularmente a linfoma de Burkitt (LB) y a otras enfermedades oncohematológicas como leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) y menos frecuentemente a leucemias crónicas y mieloma múltiple.⁽⁵⁾

En los últimos años hay un aumento del número de reportes de casos documentando el SLT en tumores sólidos con algunas particularidades como gran tamaño del tumor, enfermedad metastásica (específicamente en el hígado), alta sensibilidad a la quimioterapia y valores elevados

de ácido úrico y LDH.⁽⁴⁾ Dentro de los tumores sólidos el carcinoma de células pequeñas de pulmón, neuroblastoma, meduloblastoma, hepatoblastoma, carcinoma vulvar, timoma, carcinoma ovárico, carcinoma colorectal, carcinoma gástrico, melanoma, carcinoma hepatocelular, sarcoma, tumores germinales y el carcinoma de mama han sido reportados como asociados a SLT.⁽¹⁴⁾ Debido a que estas publicaciones son reportes de casos, se desconoce la verdadera incidencia del SLT en neoplasias sólidas. Si bien el SLT ha sido asociado frecuentemente al uso de quimioterapia, se han reportado casos secundarios al uso de imatinib, bortezomib, corticoesteroides, rituximab, metotrexate, talidomida, radiación corporal total y quimioembolización.⁽⁴⁾

La incidencia del SLT varía según la enfermedad maligna subyacente y la definición del mismo que se adopte. Gran parte de la información de la que se dispone para estimar la incidencia proviene de estudios retrospectivos previos a la utilización de la clasificación de Cairo-Bishop, por lo tanto, se cuenta con información heterogénea. A modo de ejemplo se informan las incidencias reportadas en los siguientes estudios. En una revisión de 102 pacientes con LNH de alto grado el SLTL se observó en 42% de los pacientes y el SLTC en 6% utilizando la clasificación de Hande-Garrow. En pacientes con LB la incidencia de SLTL y SLTC fue de 56% y 11%, respectivamente. Mato y colaboradores estudiaron 194 pacientes con LMA que recibieron terapia de inducción y describieron una incidencia de SLT de 9.8%.⁽¹⁵⁾ En un estudio europeo que enroló 788 pacientes niños y adultos la incidencia total de SLTL y SLTC fue de 18.9% y 5% respectivamente. Al analizar los datos según tipo de tumor, la incidencia de SLTL y SLTC fueron de 14.7% y 3.4% en pacientes con LMA, respectivamente, 21.4% y 5.2% en pacientes con LLA y 19.6% y 6.1% en pacientes con LNH, respectivamente.⁽¹⁶⁾

Los factores de riesgo asociados al desarrollo del SLT incluyen características del tumor (LDH elevada, recuento de glóbulos blancos mayor a 50.000/mm³, metástasis hepáticas masivas, infiltración de la médula ósea, estadio de la enfer-

medad neoplásica, grado de proliferación y sensibilidad a la quimioterapia) y del paciente (edad, depleción de volumen, ERC preexistente, hiperuricemia, hiponatremia y sexo masculino).⁽²⁻⁴⁾ La asociación entre enfermedad renal y desarrollo de SLT es fuerte y ha sido descrita en poblaciones y tumores variados. Un estudio con casi 1200 niños con LNH reveló que, de los 63 pacientes que desarrollaron SLT, 43 tenían evidencia de disfunción renal al ingreso aunque la etiología de esta alteración no fue aclarada.⁽¹⁷⁾ En un grupo de 772 pacientes con diagnóstico reciente de LMA la creatinemia previa al inicio del tratamiento fue fuertemente predictiva para el desarrollo de SLT. Pacientes con concentraciones de creatinina >1,4 mg/dl tuvieron 10.7 más chances de padecer SLT comparado con aquellos con valores más bajos.⁽¹⁸⁾ Se requiere de estudios que utilicen el FG estimado en vez de la creatinemia para poder diferenciar el riesgo según los grados de enfermedad renal y minimizar los potenciales errores por no considerar raza y sexo. El SLT es más frecuente entre pacientes con enfermedades subyacentes más severas y es, así mismo, un marcador de efectividad del tratamiento instaurado. No hay trabajos randomizados que evalúen el tratamiento del SLT y examinen la mortalidad como outcome primario pero el desarrollo de injuria renal aguda asociada al SLT es, claramente, un predictor de mortalidad.⁽⁵⁾ Se publicó un trabajo con 63 pacientes con enfermedades oncohematológicas y SLT, la mortalidad a los 6 meses fue de 21% en aquellos que no presentaron injuria renal aguda al ingreso a la unidad de terapia intensiva y de 66% para aquellos que sí la presentaban.⁽¹⁹⁾ Se concluye que la prevención de injuria renal aguda podría ser el objetivo más importante del tratamiento debido a que esta está asociada a mayor morbi-mortalidad.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Como se mencionó anteriormente la presencia de injuria renal aguda se asocia con alta morbi-mortalidad en el SLT y su prevención requiere la identificación del riesgo del paciente a padecerlo y el monitoreo en busca de signos tempranos del

mismo. Se han descrito diversos modelos para predecir el riesgo de lisis tumoral tanto en niños como en adultos dependiendo de diversos factores como características de la enfermedad de base (masa tumoral, infiltración de órganos sólidos, de médula ósea, grado de proliferación, sensibilidad al tratamiento) y del paciente (enfermedad renal preexistente, deshidratación, exposición a nefrotóxicos, valores de LDH elevados previos al tratamiento y conteo de glóbulos blancos).⁽²⁾ Recientemente se han descrito otros factores de riesgo como la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de esplenomegalia o hiponatremia al momento del diagnóstico.⁽⁴⁾ Se han desarrollado múltiples modelos de estratificación de riesgo pero son de difícil aplicación debido a diversos motivos: no son universales ya que fueron descriptos para una entidad en particular no siendo aplicables a todas las enfermedades capaces de generar SLT y excluyendo a los tumores sólidos; la falta de definición del concepto de masa tumoral y la ambigüedad en la definición de SLT utilizada.⁽²⁰⁾

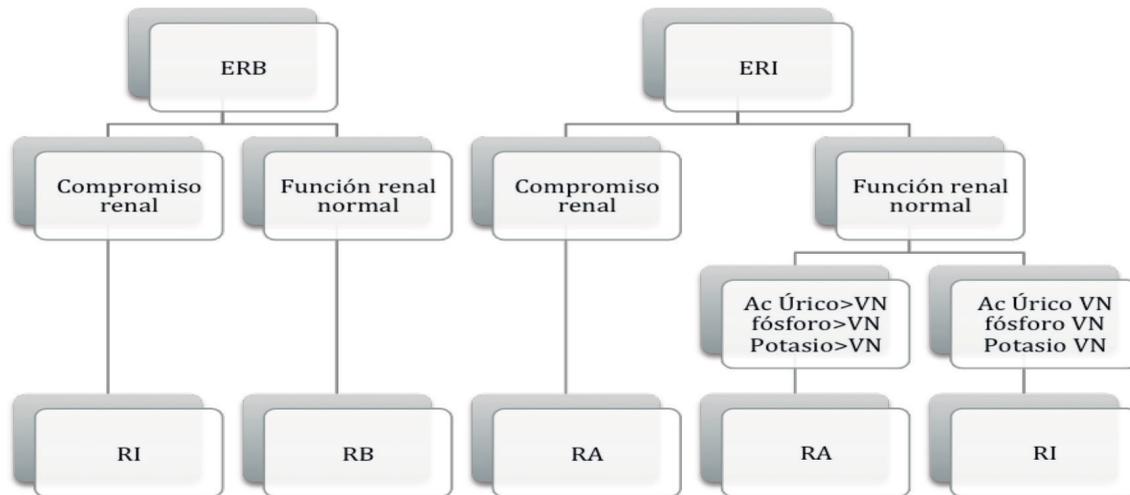
En el año 2010 se publicó una recomendación realizada por un panel de expertos sobre la estratificación de riesgo para pacientes con SLT a cargo de Cairo y Coiffier.⁽¹⁾ Es una guía para uso clínico que asigna a los pacientes una de tres posibilidades de riesgo: alto, intermedio o bajo y se aplica a todas las enfermedades malignas y tanto a adultos como a niños. Los factores de riesgo reconocidos por estos expertos son la edad, el tipo de enfermedad maligna, estadio de la enfermedad, LDH, conteo de glóbulos blancos y compromiso renal previo. La posibilidad de aplicar esta clasificación a todos los pacientes en riesgo de lisis tumoral es lo que la destaca por sobre otras publicadas anteriormente.

Esta estratificación incluye tres fases que en conjunto definirán el riesgo de padecer SLT. El primer paso consiste en pesquisar la presencia de SLTL según los criterios diagnósticos de Cairo y Bishop de 2004 (excluyendo la hipocalcemia) y a los pacientes con diagnóstico previo de gota.

El segundo paso es la estratificación propiamente dicha basada en las características de la enfermedad maligna. Según los datos de incidencia publicados previamente en la literatura se definen

la enfermedad de riesgo bajo (ERB), intermedio (ERI) y alto (ERA) como aquellas con riesgo menor a 1%, 1 a 5% y mayor a 5%, respectivamente, de desarrollar SLT. En adición los pacientes son estratificados por edad, estadio de la enfermedad, masa bulky, recuento de glóbulos blancos y LDH. La mayoría de los tumores sólidos y el mieloma múltiple son clasificados como ERB excepto el neuroblastoma, tumores de células germinales y carcinoma de células pequeñas de pulmón que son ERI. La leucemia mieloide crónica (LMC) es ERB mientras que la leucemia linfoblástica crónica es ERB si se trata con alquilantes y ERI si presenta glóbulos blancos $\geq 50 \times 10^9/l$ y/o recibirá tratamiento con agentes biológicos. Las leucemias agudas se dividen en tres categorías y el riesgo se determina por el conteo de glóbulos blancos y el valor de LDH. Los linfomas se diferencian entre Linfoma Hodgkin, folicular, linfocítico pequeño, marginal de células B, MALT y de células T cutáneo como ERB, la enfermedad de Burkitt y el linfoma linfoblástico en estadio temprano como ERI y en estadio avanzado como ERA, el linfoma anaplásico de células B grandes en ERB en estadios tempranos y ERI en estadios avanzados en niños y siempre es ERB en adultos. Por último los linfomas de células T, de células B difuso y del manto se clasifican según la edad del paciente, los valores de LDH, el estadio de la enfermedad y la presencia de masa Bulky.

El tercer paso consiste en realizar un ajuste a la estimación de riesgo según la presencia o no de compromiso renal que incluye: enfermedad renal crónica, hiperuricemia preexistente, orina ácida, flujo urinario disminuido, deshidratación, oliguria, anuria e injuria renal. Estas alteraciones pueden predisponer al SLT por lo que deben ser tomadas en cuenta en la estratificación de riesgo y los pacientes que presenten alguna de ellas serán clasificados como con compromiso renal lo que determina un incremento en el riesgo de lisis tumoral, por lo tanto, los pacientes que tenían ERB, al presentar dicho compromiso, se recatalogarán como pacientes con riesgo intermedio (RI) y los que inicialmente tenían ERI, tendrán riesgo alto (RA) de lisis tumoral. **(Figura 2)**

Figura 2. Ajuste final según compromiso renal

Tercer paso de la estratificación de riesgo que clasifica a los pacientes según la preexistencia de injuria renal generando esto, un incremento del riesgo para cada categoría. Adaptado de Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol* 2010; 149:578-86.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La finalidad de la estratificación de riesgo es definir la mejor estrategia de prevención para cada paciente a fin de evitar la ocurrencia del SLT. Esta inicia con el reconocimiento de los factores de riesgo y el monitoreo clínico y de valores de laboratorio cercanos.⁽⁴⁾ Si utilizamos el sistema de estratificación de riesgo de Cairo y Coiffier⁽¹⁾ los pacientes con ERB deben recibir hidratación y monitoreo con laboratorios y en caso de presentar signos de cambios metabólicos, enfermedad avanzada, alto grado de proliferación o masa Bulky deben recibir allopurinol. Los pacientes con ERI deben recibir allopurinol en todos los casos y los que padecen ERA deben recibir rasburicasa. En todos los casos se debe evitar el uso de sustancias potencialmente nefrotóxicas como contraste endovenoso o antiinflamatorios no esteroideos y discontinuar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueantes del receptor de angiotensina en pacientes con injuria renal aguda y SLT.⁽⁵⁾ Se recomienda retrasar el tratamiento específico del tumor, en caso de ser posible, en pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT hasta que puedan iniciarse las medidas preventivas.

La hidratación endovenosa agresiva es reco-

mendada para todos los pacientes y es la base de la prevención y el tratamiento del SLT. Esta hidratación mejora la perfusión renal y la filtración glomerular y minimiza la acidosis y la oliguria. De esta manera mejoraría la excreción de ácido úrico, potasio y fósforo y se podría prevenir la necesidad de terapias de reemplazo renal. Se recomiendan dosis altas de hidratación de 2500 a 3000 ml/m²/día en pacientes con mayor riesgo con un objetivo de diuresis de ≥ 2 mL/kg/h.⁽²⁻⁷⁾ En los trabajos publicados a la fecha la recomendación de hidratación no diferencia entre las distintas soluciones disponibles (cristaloides o soluciones balanceadas). En los pacientes con un estado óptimo de hidratación que persisten con disminución del ritmo diurético se recomienda el uso de diuréticos de asa para lograr el objetivo propuesto. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos.

Si bien alcalinización de la orina aumenta la solubilidad del ácido úrico permitiendo su excreción, también disminuye la solubilidad del fosfato de calcio. Debido a que es más dificultoso el tratamiento de la hiperfosfatemia comparado con el de la hiperuricemia, no se recomienda esta terapéutica.⁽²¹⁾

El tratamiento de la hiperfosfatemia se basa

en la hidratación adecuada que promueve su excreción. Puede requerirse terapia de reemplazo renal. Los pacientes con hiperfosfatemia no deben recibir infusiones con calcio para evitar la precipitación de ambos en los tejidos.⁽⁴⁾ No se recomienda el tratamiento de la hipocalcemia asintomática por el riesgo de precipitación pero en el caso de presentar signos y síntomas compatibles con la misma se debe administrar gluconato de calcio endovenoso.⁽²⁾

En cuanto a la hiperkalemia el uso de diuréticos de asa no debería ser sistemático debido a que pueden precipitar el depósito de cristales de urato en los túbulos renales. Puede requerir la implementación de terapias de reemplazo renal.⁽²⁾

El allopurinol es un inhibidor competitivo de la enzima xantino oxidasa que impide el metabolismo de la xantina e hipoxantina a ácido úrico (**Figura 1**). Por lo tanto, es un fármaco efectivo para prevenir la hiperuricemia pero no tiene efecto sobre el ácido úrico ya formado. El resultado es un aumento en los niveles séricos de la xantina e hipoxantina favoreciendo su depósito en forma de cristales en los túbulos renales con el aumento de riesgo de nefropatía obstructiva.⁽⁴⁾ Se recomienda su uso en pacientes con riesgo intermedio y alto de desarrollar SLT y a aquellos de bajo riesgo que presenten signos de cambios metabólicos, enfermedad avanzada, con alto grado de proliferación o masa bulky. La dosis recomendada es de 100-300 mg/3 veces al día (máximo 800 mg/d) y debe ser ajustada al filtrado glomerular⁷. Los efectos adversos asociados a su uso son el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hepatitis y el síndrome de hipersensibilidad con alta morbilidad.⁽⁵⁾

El febuxostat es un inhibidor de la xantino oxidasa que no presenta las reacciones de hipersensibilidad asociadas al allopurinol y no requiere ajuste según el filtrado glomerular pero al no contar con ensayos clínicos que examinen la efectividad de este fármaco en la prevención del SLT no se indica su uso.⁽⁴⁻⁵⁾

La rasburicasa es una urato oxidasa recombinante derivada del *Aspergillus* aprobada por la US Food and Drug Administration (FDA) en el año

2002 para el manejo inicial de la hiperuricemia en pacientes pediátricos con leucemia, linfoma y tumores sólidos que reciben tratamiento antineoplásico. En el año 2009 se aprobó para pacientes adultos. La rasburicasa cataliza la conversión de ácido úrico en alantoína que es 5 a 10 veces más soluble que el ácido úrico y se excreta a nivel renal. La dosis recomendada es de 0,2 mg/kg/día por 5 días en infusión endovenosa. No se requiere ajuste según el filtrado glomerular. Está contraindicada en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa por el riesgo de metahemoglobinemia y hemólisis y puede desencadenar la formación de anticuerpos en el 10% de los pacientes.⁽⁴⁾ Se recomienda su utilización profiláctica en pacientes con riesgo alto de lisis tumoral y como tratamiento en pacientes con SLT e hiperuricemia.⁽⁶⁾ La principal limitación a su uso es su elevado costo por lo que actualmente se recomienda el uso de dosis única al inicio del tratamiento sustentado en el resultado de estudios de cohorte que demostraron persistencia del efecto. Las recomendaciones de uso de este fármaco se basan en unos pocos ensayos que mostraron una disminución significativa de los niveles de ácido úrico luego de su administración, algunos en comparación con el uso de allopurinol. El ensayo de Cortes y colaboradores dividió a los pacientes en tres grupos de tratamiento: un grupo recibió rasburicasa, otro recibió rasburicasa seguida de allopurinol y el tercer grupo fue tratado con allopurinol. Se reportó un 87% de descenso de los niveles de ácido úrico en el primer grupo, 78% en el segundo y 66% en el grupo que sólo recibió allopurinol. El grupo que recibió sólo rasburicasa tuvo una respuesta (descenso de los niveles de ácido úrico) significativamente mayor a las de otros grupos inclusive en pacientes con alto riesgo de padecer SLT y en aquellos con hiperuricemia preexistente.⁽²²⁾

No existen, a la fecha, ensayos prospectivos que examinen el impacto de la rasburicasa en end points relevantes clínicamente como prevención de injuria renal aguda y mortalidad. Los datos aportados por los ensayos ya realizado, cuyos end points primarios no eran de relevancia clínica, muestran que no hay diferencias en la incidencia de inju-

ria renal y mortalidad. En el año 2010 se publicó una revisión de la Cochrane, actualizada en 2017, sobre el uso de rasburicasa para la prevención y el tratamiento del SLT en niños con cáncer.⁽²³⁾ Se analizaron 7 ensayos clínicos de tipo controlados randomizados y clínicos controlados que enrolaban un total de 471 pacientes en la rama de tratamiento y 603 en la rama control. Estos ensayos comparaban rasburicasa versus allopurinol. Los trabajos no evaluaban el outcome primario de incidencia de SLTC, no mostraron diferencias claras en mortalidad por cualquier causa ni mortalidad por SLT, injuria renal y efectos adversos entre los grupos de tratamiento y control. Un estudio clínico controlado evaluó el outcome primario no mostrando diferencias entre ambos grupos. Se puede concluir que si bien hay evidencia de que la rasburicasa es efectiva en la reducción de los niveles de ácido úrico no se ha demostrado a la fecha que reduzca la incidencia de SLT clínico, injuria renal o mortalidad que son los determinantes de la evolución de los pacientes.

Cuando las medidas terapéuticas previamente enumeradas no son efectivas se debe implementar una terapia sustitutiva renal como la hemodiálisis que permita aumentar el clearance de ácido úrico, fósforo y potasio, corregir la acidosis metabólica y la hipocalcemia y proveer el tratamiento adecuado de la injuria renal aguda. Se prefiere el uso de terapias continuas debido al potencial de las células neoplásicas de liberar continuamente estas sustancias al lisar y a que el clearance de fósforo es tiempo dependiente e intermitente en pacientes con hiperkalemia severa.⁽⁶⁾ La diálisis peritoneal no es recomendada para el tratamiento del SLT debido a que no permite un adecuado clearance del ácido úrico.⁽⁵⁾

Recientemente se han publicado guías para la prevención y tratamiento del SLT usando el sistema un sistema de evaluación del nivel de evidencia conocido como GRADE.⁽²⁴⁾ Esto ha demostrado que muchas de estas recomendaciones son de origen empírico y no han sido sometidas a evaluaciones con alto rigor científico.⁽²⁵⁾ (**Tablas 2 y 3**)

Tabla 2. Guías para la prevención del SLT

Grado de recomendación	Recomendación
1B. Recomendación fuerte basada en evidencia de moderada calidad	-En todo paciente con enfermedad hematológica se debe realizar la estratificación de riesgo para SLT -Pacientes con alto riesgo de SLT deben recibir rasburicasa junto con hidratación adecuada
1C. Recomendación fuerte basada en evidencia de baja calidad	-No se recomienda la alcalinización de la orina en pacientes que reciben rasburicasa
2C. Recomendación débil basada en evidencia de baja calidad	-Pacientes con bajo riesgo de SLT deben ser monitoreados cuidadosamente con laboratorio y control del ritmo diurético. El umbral para indicar aumento de la hidratación o allopurinol debe ser bajo -Pacientes con riesgo intermedio deben recibir profilaxis con allopurinol e hidratación adecuada 7 días previos al inicio de la quimioterapia y hasta que se resuelva el riesgo de SLT -Pacientes con alto riesgo deben recibir una dosis de rasburicasa seguida de monitoreo estricto -Si se indica rasburicasa no se debe administrar allopurinol porque puede disminuir la efectividad de esta -La rasburicasa está contraindicada en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Adaptado de Jones GL, Will A, Jackson GH, et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2015; 169 (5):661-67.

Tabla 3. Guías para el tratamiento del SLT

Grado de recomendación	Recomendación
1A. Recomendación fuerte basada en evidencia de alta calidad	-No agregar potasio a la hidratación -La sobrecarga de volumen, hiperkalemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia o hipocalcemia que no responden al tratamiento médico son indicaciones de terapia de reemplazo renal -La terapia de reemplazo renal debe continuarse hasta la recuperación completa de la función renal, la resolución de los desbalances hidroelectrolíticos y la recuperación del ritmo diurético
1B. Recomendación fuerte basada en evidencia de moderada calidad	-Si no hay contraindicaciones, la rasburicasa debe ser usada (0,2 mg/kg/d) en pacientes con diagnóstico de SLT hasta la recuperación -El allopurinol no es la droga de elección para el tratamiento del SLT a menos que esté contraindicada la rasburicasa
1C. Recomendación fuerte basada en evidencia de baja calidad	-No se debe alcalinizar la orina -Se debe tratar la hipocalcemia sintomática con gluconato de calcio endovenoso -No se recomienda la diálisis peritoneal
2C. Recomendación débil basada en evidencia de baja calidad	-La hipocalcemia asintomática no se debe tratar.

Adaptado de Jones GL, Will A, Jackson GH, et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2015; 169 (5):661-67.

CONCLUSIÓN

El síndrome de lisis tumoral es una emergencia oncológica que requiere de un diagnóstico inmediato y rápido tratamiento para evitar la morbi-mortalidad asociada a él.

La principal estrategia para mejorar la evolución de los pacientes en términos de morbi-mortalidad es tener un alto índice de sospecha de la misma para así instaurar las medidas profilácticas y de tratamiento adecuadas de forma urgente. El conocimiento de la fisiopatología de la misma es esencial frente al escenario en que nos encontramos donde tanto la definición, clasificación, factores de riesgo, modalidades de prevención y tratamiento se encuentran en continuo análisis y revisión y sobre los que no hay un consenso concluyente.

En este trabajo se propone utilizar la definición publicada por Cairo y Bishop y la estrategia para estratificación de riesgo desarrolladas por Cairo y Coiffier debido a que son fácilmente

reproducibles, aplicables a todas las neoplasias, a niños y adultos y a que tienen en cuenta los factores de riesgo considerados como relevantes tanto del paciente como de la enfermedad subyacente. La estratificación es esencial para el correcto manejo preventivo y eventual tratamiento. Esta definición no incluye el síndrome de lisis tumoral espontáneo y junto con la falta de trabajos de investigación sobre el mismo hacen que se desconozca la verdadera incidencia del mismo. Una situación similar sucede con los casos asociados a neoplasias sólidas.

Se revisaron las opciones terapéuticas propuestas actualmente en la literatura haciendo especial hincapié en que la recomendación de usar rasburicasa no se basa en evidencia científica de alta calidad por lo que el médico tratante debe ser juicioso a la hora de utilizarla conociendo los riesgos y beneficios de su uso. Se requieren trabajos randomizados y controlados que comparen las

opciones terapéuticas actuales en cuanto a la evolución clínica de los pacientes sometidos a ellas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010;149(4):578-86.
- 2) Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844-54.
- 3) Strauss PZ, Hamlin SK, Dang J. Tumor Lysis Syndrome: A Unique Solute Disturbance. *Nurs Clin North Am.* 2017;52(2):309-20.
- 4) Edeani A, Shirali A. Chapter 4: Tumor Lysis Syndrome. En: *Onco-Nephrology Curriculum*, Mark A. Perazella editor. Washington, D.C.: American Society of Nephrology, [2017].
- 5) Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1730-9.
- 6) Wilson FP, Berns JS. Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(1):18-26.
- 7) Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11.
- 8) Weeks AC, Kimple ME. Spontaneous Tumor Lysis Syndrome: A Case Report and Critical Evaluation of Current Diagnostic Criteria and Optimal Treatment Regimens. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2015;3(3):1-6.
- 9) Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1993;94(2):133-9.
- 10) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007;11(2):R31.
- 11) Levin A, Warnock DG, Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, et al. Improving outcomes from acute kidney injury: report of an initiative. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(1):1-4.
- 12) Hsu HH, Chan YL, Huang CC. Acute spontaneous tumor lysis presenting with hyperuricemic acute renal failure: clinical features and therapeutic approach. *J Nephrol.* 2004;17(1):50-6.
- 13) Alkhuja S, Ulrich H. Acute renal failure from spontaneous acute tumor lysis syndrome: a case report and review. *Ren Fail.* 2002;24(2):227-32.
- 14) Baeksgaard L, Sørensen JB. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors, a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;51(3):187-92.
- 15) Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A, et al. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(5):877-83.
- 16) Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(1):77-83.
- 17) Seidemann K, Meyer U, Jansen P, Yakisan E, Rieske K, Führer M, et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM-trials. *Klin Padiatr.* 1998;210(4):279-84.
- 18) Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica.* 2008;93(1):67-74.
- 19) Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic significance of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(2):221-7.
- 20) Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M, Morra E, et al. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica.* 2008;93(12):1877-85.
- 21) 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(16):2767-78.
- 22) Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al. Control of plasma uric acid in

adults at risk for tumor lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone, results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4207-13.

23) Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):CD006945.

24) Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G,

Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):383-94.

25) Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015;169(5):661-71.

Recibido en su forma original: 10 de abril de 2018
En su forma en corregida: 10 de mayo de 2018
Aceptación final: 7 de junio de 2018
Dra. María Daniela Delgado
Instituto Nefrológico Isidro Casanova (INIC), Buenos Aires, Argentina
e-mail: mdaniela64@hotmail.com