



REVISIÓN

Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico

G. Burghi*, D. Berrutti y W. Manzanares

Cátedra y Centro de Tratamiento Intensivo del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

Recibido el 24 de junio de 2010; aceptado el 23 de julio de 2010
Disponible en Internet el 26 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Lisis tumoral;
Fallo renal agudo;
Paciente crítico

KEYWORDS

Tumor lysis;
Acute kidney injury;
Critically ill patient

Resumen El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación potencialmente letal provocada por la liberación masiva de ácidos nucleicos, potasio y fosfato hacia la circulación sistémica. Este cuadro es el resultado de la lisis celular de neoplasias, con frecuencia hematológicas, las cuales se caracterizan por una rápida capacidad de proliferación y alta sensibilidad a fármacos. Por otra parte, el SLT se puede observar por muerte celular espontánea previo al inicio del tratamiento citoreductor, agravándose luego de iniciada la quimioterapia. El SLT presenta una alta mortalidad, por lo que su prevención continúa siendo la medida terapéutica más importante. En la unidad de cuidados intensivos los médicos deben conocer su cuadro clínico, el cual se caracteriza por la existencia de graves trastornos del metabolismo hidroelectrolítico, en particular hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia y por la aparición de una lesión renal aguda. Una adecuada intervención terapéutica implica la rápida admisión a unidad de cuidados intensivos, hidratación intravenosa y aporte de la enzima urato-oxidasa como las medidas más importantes. El objetivo de la presente revisión es proporcionar herramientas diagnósticas y terapéuticas que le permiten al médico intensivista reconocer la población en riesgo de desarrollar este síndrome, así como establecer una adecuada estrategia terapéutica y profiláctica.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Tumor lysis syndrome in intensive therapy: diagnostic and therapeutic encare

Abstract The tumor lysis syndrome (TLS) is a life-threatening complication caused by the massive release of nucleic acids, potassium and phosphate into the blood. This complication is the result of tumor cell lysis, which may occur due to treatment of drug sensitive and is characterized by rapid capacity of proliferation, that is often hematological origin. Moreover, the TLS can be observed before starting the treatment due to spontaneous tumor cell death, and frequently worsens when chemotherapy is initiated. TLS has high mortality, so that its prevention continues to be the most important therapeutic measure. In the intensive care unit (ICU),

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: burghig@gmail.com (G. Burghi).

physicians should be aware of the clinical characteristics of TLS, which results in severe electrolyte metabolism disorders, especially hyperkalemia, hyperphosphatemia and hypocalcemia, and acute kidney injury which is a major cause of ICU mortality. An adequate strategy for the management of the TLS, combining hydration, urate oxidase, and an early admission to ICU can control this complication in most patients. The aim of this review is to provide diagnostic tools that allow to the ICU physician to recognize the population at high risk for developing the TLS, and outline a proper strategy for treating and preventing this serious complication.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

Los pacientes con patología neoplásica ingresan cada vez con mayor frecuencia en unidades de cuidados intensivos (UCI). De acuerdo con los resultados del estudio de Taccone et al en 198 UCI europeas, el 15% de los pacientes ingresados presentan una patología neoplásica al momento de ser admitidos¹. Por otra parte, en los últimos años, se ha asistido a una notable mejoría en el pronóstico de los pacientes con neoplasias sólidas y hemopatías malignas admitidos en UCI, siendo la mortalidad actual del 21% para aquellos pacientes con tumores sólidos y 45% en aquellos con patología hematológica^{2,3}.

Esta nueva realidad obliga al médico intensivista a conocer cada vez mejor y con mayor profundidad las complicaciones inherentes a la propia neoplasia así como aquellas que resulten de las estrategias terapéuticas empleadas. En este contexto, la búsqueda, el reconocimiento, la evaluación y el tratamiento de los síndromes de lisis tumoral tienen una trascendencia fundamental, puesto que existen reconocidas estrategias de prevención y tratamiento, las cuales son capaces de reducir significativamente la morbi-mortalidad de este cuadro.

El síndrome de lisis tumoral (SLT), descrito en el año 1929 por Bedrna y Polcák⁴, es el cuadro clínico provocado por la liberación masiva y brusca de productos intracelulares (ácidos nucleicos, potasio y fosfatos) hacia la circulación sistémica, lo cual es consecuencia de la lisis o muerte de las células tumorales. En la práctica clínica, el SLT se presenta habitualmente como una consecuencia del tratamiento citorrreductor (quimioterapia, radioterapia); sin embargo, es necesario puntualizar que dicho síndrome puede presentarse previo al inicio de la terapéutica.

El SLT produce consecuencias graves y potencialmente letales, las cuales afectan fundamentalmente al metabolismo hidroelectrolítico y el parénquima renal. Las alteraciones iónicas más frecuentes asociadas con este síndrome son la hiperpotasemia, la hiperfosfatemia y la hipocalcemia. La insuficiencia renal aguda es de etiología multifactorial participando en su génesis el depósito tubular de los cristales de ácido úrico y de productos fosfocálcicos así como alteraciones de la perfusión sanguínea renal.

En este contexto, la estrategia terapéutica implica una correcta reposición de fluidos, la alcalinización de la orina, el uso de agentes hipouricemiantes y el empleo de técnicas de reemplazo renal (TRR). Todas estas medidas terapéuticas son parte fundamental dentro del arsenal preventivo y terapéutico del SLT en UCI.

El interés mayor del presente trabajo de revisión consiste en aportar herramientas diagnósticas que le permitan

Tabla 1 Criterios de definición de los síndromes de lisis tumoral de Cairo-Bishop⁶

Definición de laboratorio

Ácido úrico ≥ 476 mmol/l (8 mg/dl) o aumento del 25% respecto al basal

Potasio $\geq 6,0$ mmol/l o aumento mayor del 25% respecto al basal

Fósforo $\geq 1,45$ mmol/l o aumento del 25% respecto al basal

Calcio $\leq 1,75$ mmol/l o descenso del 25% respecto al basal

Definición clínica

Creatinemia $\geq 1,5$ LSN (ajustado a la edad)

Arritmias / muerte súbita

Convulsiones

LSN: límite superior de normalidad.

al médico intensivista reconocer la población de riesgo para desarrollar el SLT, así como llevar a cabo una adecuada estrategia profiláctica y un correcto tratamiento frente a los casos de SLT.

Diagnóstico

La lisis tumoral produce el paso de productos intracelulares (ácidos nucleicos, fósforo, y potasio) hacia la circulación sistémica, lo cual es capaz de generar graves disturbios del medio interno, en particular alteraciones iónicas severas e injuria renal aguda.

Hande y Garrow⁵ han desarrollado un sistema de clasificación del SLT, el cual se sustenta en el cuadro clínico y los hallazgos de laboratorio. Esta clasificación ha permitido definir a los pacientes que se beneficiarán del tratamiento específico⁵. Por su parte, en el año 2004 Cairo y Bishop han presentado una primera modificación a esta clasificación, reconociendo dos entidades clínicamente bien diferenciadas (tabla 1)⁶ y que son: 1) SLTL, síndrome de lisis tumoral de laboratorio (presenta al menos dos alteraciones de laboratorio) y 2) SLTC, síndrome de lisis tumoral clínico (SLTL que asocia al menos un elemento clínico).

Los diversos grados de severidad de estos síndromes están dados por la magnitud de las alteraciones clínicas y de laboratorio, tal como se detalla en la tabla 2.

Incidencia

El SLT se observa con mayor frecuencia en pacientes portadores de síndromes linfoproliferativos agudos tales como

Tabla 2 Criterios de graduación de los síndromes de lisis tumoral, según Cairo-Bishop⁶

	Síndrome de laboratorio	Creatinemia	Arritmias	Convulsiones
Grado 0	Ausente	1,5 X LSN	-	-
Grado I	Presente	1,5 X LSN	Intervención no indicada	-
Grado II	Presente	1,5–3,0 X LSN	Intervención no urgente	Una breve y generalizada que es controlada con anticomiciales
Grado III	Presente	3,0– 6,0 X LSN	Arritmia sintomática, incompletamente controlada, o controlada con desfibrilación	Convulsiones con alteración de conciencia
Grado IV	Presente	>6,0 X LSN	Arritmia con fallo cardíaco, hipotensión o síncope	Estatus epiléptico
Grado V	Presente	^a	^a	^a

LSN: límite superior de normalidad.

^a Paciente que fallece.

la leucemia linfoblástica aguda, el linfoma de Burkitt y la leucemia mieloide. Asimismo, este síndrome puede presentarse durante el tratamiento de tumores sólidos tales como sarcomas, cáncer de ovario o en el cáncer de pulmón de células pequeñas^{7–12}. En general es posible afirmar que el desarrollo de un SLT en presencia de tumores sólidos se asocia a un incremento de la mortalidad, lo cual se vincula con un menor índice de sospecha, por lo cual no se implementan las estrategias de prevención adecuadas^{13–16}.

La lisis tumoral se asocia frecuentemente al inicio del tratamiento citorrreductor (quimioterapia o radioterapia), habiéndose descrito casos de presentación espontánea, lo cual puede ocurrir hasta en un tercio de los casos, siendo excepcional esta forma de presentación en los tumores sólidos^{17,18}.

La incidencia reportada de esta grave complicación varía ampliamente (SLTL 0,42%-42%, SLTC 0,33%-27%) dependiendo del tipo de neoplasia, de la quimioterapia empleada y de la implementación o no de una adecuada estrategia de prevención^{5,19,20}.

En los pacientes de edad avanzada, la presencia de un SLT supone una mayor gravedad, determinada por las comorbilidades, fundamentalmente la insuficiencia renal crónica y la presencia de cardiopatía, las cuales, impiden una adecuada reposición de la volemia como estrategia de prevención²¹.

Factores de riesgo

El riesgo de desarrollar un SLT se vincula a factores vinculados al paciente²², la patología de base^{23,24}, la bioquímica^{6,9,11} y el tratamiento^{25–29} (tabla 3).

De acuerdo con estos elementos, es posible definir categorías de riesgo para el desarrollo del SLT (tabla 4), las cuales permiten establecer la estrategia terapéutica más adecuada. Es por ello que el equipo médico tratante en UCI y en la unidad hemato-oncológica deben ser capaces de realizar esta evaluación de riesgo de modo tal de instituir la estrategia terapéutica más adecuada.

Etiopatogenia

En la etiopatogenia del SLT están implicados los diferentes componentes celulares que acceden a la circulación

sistémica como consecuencia de la lisis tumoral, destacándose los ácidos nucleicos (hiperuricemia), fósforo (hiperfosfatemia) y el potasio (hiperpotasemia).

Las purinas de los ácidos nucleicos se metabolizan a hipoxantina, la cual es convertida en ácido úrico. Este metabolito poco soluble en agua es eliminado por el riñón a una velocidad de 500 mg/día. Cuando los niveles de uricemia son mayores de 420 μmol/L (7 mg/dL) se produce la precipitación del ácido úrico con obstrucción tubular. Existen dos factores que promueven el fenómeno de precipitación

Tabla 3 Factores de riesgo para el desarrollo de SLT

Vinculados al paciente

- Edad avanzada (> 65 años)
- Hiperuricemia pretratamiento (ácido úrico > 8mg/dl)
- Hepatoesplenomegalia
- Deshidratación
- Hiponatremia
- Daño renal previo
- Uropatía obstructiva
- Infiltración renal previa

Relacionados con la patología

- Leucemia linfoblástica aguda
- Linfoma no hodgkiniano (linfoma de Burkitt)
- Tumores con mayor sensibilidad a la quimioterapia

Vinculados a la bioquímica

- Leucocitosis > 50.000/mm³
- LDH > 400 U/l
- TGO > 50 UI
- Creatinemia > 1,4 mg/dL
- Hiperuricemia (por cada 1 mg/dl de aumento el riesgo de SLT aumenta 1,7 veces, y el de disfunción renal 2,2 veces)

Vinculados al tratamiento

- Ara-C
- Cisplatina
- Corticosteroides
- Menor incidencia con: metrotexate, anticuerpos monoclonales, radioterapia, talidomida, e imatinib

Tabla 4 Evaluación del riesgo para el desarrollo de síndrome de lisis tumoral según el tipo de tumor

Tipo de tumor	Alto	Intermedio	Bajo
Linfoma no hodgkiniano	Linfoma de Burkitt Leucemia linfoblástica a células B aguda	Linfoma a células B	LNH indolente
Leucemia aguda linfoblástica	Leuc > 100.000/mm ³	Leuc. 50.000-10.000/mm ³	Leuc < 50.000/mm ³
Leucemia aguda mieloblástica	Leuc > 50.000/mm ³	Leuc. 10.000-50.000/mm ³	Leuc < 10.000/mm ³
Leucemia linfoblástica crónica	-----	Leuc. 10.000- 100.000/mm ³	Leuc < 10.000/mm ³
Otras hemopatías/ tumores sólidos	-----	Rápida proliferación con rápida respuesta esperada	-----

Leuc: leucocitosis.

tubular del ácido úrico; éstos son: el pH urinario ácido y la hipovolemia.

Los niveles intracelulares de fosfatos en las células tumorales pueden ser varias veces superiores a los existentes en las células normales. Luego de la aparición de una hiperfosfatemia, se produce un incremento de la excreción urinaria y una disminución concomitante de la reabsorción tubular. Estos mecanismos de adaptación son rápidamente superados, por lo que la hiperfosfatemia es un hallazgo constante en el SLT. El aumento del fosfato sérico incrementa el denominado producto fosfocálcico (Ca x P) promoviendo dos importantes eventos^{13,30}:

- Formación de los denominados productos fosfocálcicos, los cuales precipitan en los túbulos renales provocando daño renal.
- Hipocalcemia.

La traslocación de potasio hacia el compartimento extracelular genera hiperpotasemia, la cual puede constituir una complicación grave y potencialmente letal. Existen ciertos factores favorecedores de la toxicidad cardiovascular de la hiperpotasemia. Entre los mismos se destacan la velocidad de instalación de la hiperpotasemia, y la existencia de daño renal.

La insuficiencia renal es una de las principales complicaciones del SLT. Por ello resulta imprescindible conocer los mecanismos involucrados en la etiopatogenia y fisiopatología de la injuria renal asociada con el SLT.

Dentro de estos mecanismos se destacan tres grandes tipos de fenómenos:

- Dependientes de cristales (obstrucción tubular por precipitación de los cristales de fosfato de calcio y los uratos).
- Independientes de cristales (mecanismos que involucran a la autorregulación de la vasculatura renal y el efecto proinflamatorio y vasoconstrictor renal de los uratos)^{31,32}.
- Vinculados al tratamiento antineoplásico (efecto nefrotóxico de ciertos citostáticos, tales como asparaginas, busulfan, bortezomib, cisplatino, daunorubicina, mercaptopurina, metotrexate, y rituximab^{33,34}).

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas del SLT son las mismas que se presentan asociadas a cada una de las alteraciones del

medio interno características de este síndrome (hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia y secundariamente hipocalcemia)³⁵. Las manifestaciones más graves se observan dentro de los primeros 3 o 4 días de iniciada la quimioterapia, la inmunoterapia o la radioterapia.

Una uricemia > 7,5 mg/dl (446 µmol/L) provoca manifestaciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y anorexia) y renales (fallo renal agudo oligúrico o anúrico).

Las manifestaciones críticas de la hiperpotasemia (nivel sérico > 5,0 mEq/L) en la esfera cardíaca se caracterizan por arritmias graves (taquicardia y fibrilación ventricular) constituyendo una verdadera emergencia³¹. De acuerdo con los criterios establecidos por la *National Kidney Foundation*, los niveles de fosfato sanguíneo reconocidos como adecuados deben ser inferiores a 4,5 mg/dL (1,45 mmol/L).

El cuadro clínico compatible con hiperfosfatemia en general no es manifiesto, salvo que dicha alteración iónica se asocie a hipocalcemia, en cuyo caso los elementos clínicos predominantes se corresponden con esta última alteración.

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia dependerán no solo del nivel de calcio iónico sino de su velocidad de instalación. Estas manifestaciones serán traducción del incremento de la excitabilidad neuromuscular y cardíaca; las mismas incluyen tetania, parestesias, espasmos musculares y convulsiones. Entre las manifestaciones cardiovasculares destacan la prolongación del segmento ST y del intervalo QT, siendo este último un factor de riesgo para el desarrollo de arritmias ventriculares graves (taquicardia ventricular polimórfica) y muerte súbita. Finalmente, el inotropismo negativo contribuye al desarrollo de falla cardíaca, hipotensión arterial y shock cardiogénico³¹.

El reconocimiento precoz de una insuficiencia renal aguda tiene implicación pronóstica en los SLT. Dada la velocidad de instalación del fallo renal en estos pacientes, las manifestaciones serán fundamentalmente los trastornos iónicos ya analizados y la hipervolemia. En todos estos pacientes es obligatoria la monitorización de la función renal y la diuresis, con la finalidad de identificar precozmente el desarrollo de una injuria/fracaso aguda.

Tratamiento

Los pacientes con el SLT establecido o con riesgo alto o moderado de desarrollarlo se beneficiarían de su ingreso en la UCI.

La reposición de fluidos es la estrategia terapéutica indicada inicialmente, siendo los cristaloides y dentro de éstos

la solución de cloruro de sodio al 0,9% el fluido de elección. Este es el pilar fundamental dentro de la estrategia de prevención y de tratamiento de los SLT. En términos generales, es posible afirmar que la dosis de reposición debe ser de 3 L/m²/día, aunque la dosis debe ser individualizada³⁶. La reposición deberá ser realizada bajo estricta monitorización hemodinámica (presión arterial, frecuencia cardíaca, PVC, SvO₂, diuresis o presión enclavada pulmonar), siendo el objetivo mayor de la estrategia de reposición hídrica la obtención de una diuresis > 1 ml/kg/hora. Sin embargo, debe considerarse que en la población de mayor riesgo para el desarrollo del SLT (pacientes hemato-oncológicos) muchas veces no puede realizarse una monitorización hemodinámica invasiva debido al mayor riesgo de sangrado o infección, por lo que el control estricto de la diuresis horaria se transforma en un parámetro de monitorización fundamental.

La reposición de fluidos incrementa el flujo tubular renal, estimula la diuresis y con ello promueve y favorece la eliminación de uratos y fosfatos, evitando su precipitación en la luz tubular³⁷. Con la finalidad de aumentar la diuresis pueden ser empleados diuréticos de asa (furosemide), aunque los mismos deben ser administrados luego de haber sido corregida la hipovolemia, por lo que nunca constituyen una herramienta terapéutica inicial.

Una vez establecido el diagnóstico de hipocalcemia, la terapéutica con gluconato o cloruro de calcio dependerá del nivel de calcio iónico y de la presencia de manifestaciones clínicas tales como arritmias, convulsiones, calambres musculares o tetania³⁸.

El tratamiento de la hiperfosfatemia está indicado cuando es severa, quedando definida ésta por las manifestaciones clínicas y por la evolución aguda. Este tratamiento se apoya en la expansión de la volemia mediante el aporte de solución salina isotónica 0,9% con la finalidad de promover la excreción renal de fósforo³⁹. Las soluciones quelantes del fósforo (hidróxido de aluminio, carbonato de calcio) son una posible opción terapéutica, aunque en el contexto de un fallo renal agudo las TRR son los métodos más efectivos para el tratamiento de esta grave complicación, siendo la duración de la TRR el factor determinante en la eliminación del fosfato.

La solubilidad del ácido úrico se incrementa más de 10 veces (de 15 mg/dL a 200 mg/dL) al pasar de un nivel de pH 5,0 a pH 7,0. Por este mecanismo la alcalinización de la orina aumenta la excreción urinaria evitando su precipitación tubular. Sin embargo la alcalinización urinaria no es capaz de aumentar la eliminación de xantinas. Es por ello que luego del tratamiento con alopurinol es posible que se produzca la precipitación de xantinas y de fosfato de calcio con obstrucción tubular y empeoramiento de una injuria renal previa⁴⁰. Otra complicación inherente al tratamiento de alcalinización es el agravamiento de una hipocalcemia preexistente. Debido a estos efectos adversos, la alcalinización urinaria no constituye en la actualidad una terapéutica recomendada en forma sistemática. Finalmente, la reposición de fluidos ha sido comparada con otras terapéuticas habiéndose objetivado su superioridad terapéutica frente a la alcalinización⁴¹.

El alopurinol es un fármaco que actúa mediante la inhibición competitiva de la xantino-oxidasa, mecanismo por el cual se inhibe la producción de ácido úrico (fig. 1). Sin embargo, su uso presenta algunas desventajas. Dicho

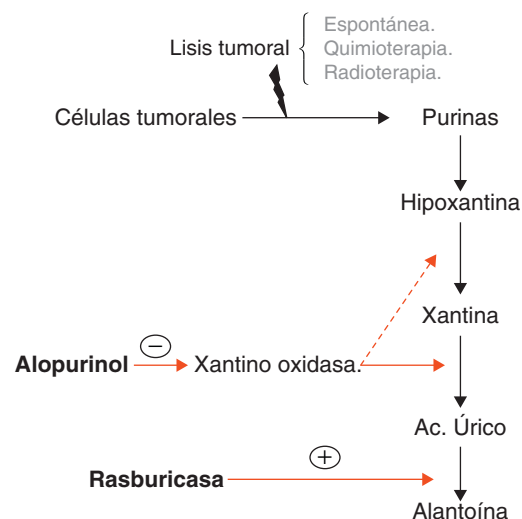


Figura 1 Mecanismo de acción de los fármacos utilizados en el síndrome de lisis tumoral.

fármaco tiene un inicio de acción tardío (al cuarto día de su administración) por lo cual no es útil una vez que el SLT se ha presentado⁴². Asimismo, esto puede generar un retraso en el inicio del tratamiento citorreductor, lo cual puede ser deletéreo para el tratamiento oncológico. Otras desventajas con el uso de alopurinol son: a) incapacidad para eliminar el ácido úrico sintetizado previamente; b) acumulación de xantinas (riesgo de obstrucción tubular)⁴³; c) alteración en la metabolización de ciertos fármacos de uso frecuente en pacientes hemato-oncológicos tales como el metrotexate o la 6-mercaptopurina, por lo cual será necesario realizar un ajuste de la dosis de los referidos fármacos; d) reacciones de hipersensibilidad (tabla 5). La dosis habitual de alopurinol por vía enteral o parenteral es de 100 mg/m² siendo la dosis máxima diaria de 800 mg^{42,43}.

Por otro lado, el mecanismo de acción de la enzima urato-oxidasa (rasburicasa) consiste en favorecer el catabolismo del ácido úrico hacia la molécula de alantoína. La alantoína no es tóxica, siendo varias veces más soluble que el ácido úrico, por lo que es de fácil metabolización y eliminación renal aún en presencia de daño renal^{22,23}. La enzima

Tabla 5 Diferencias entre alopurinol y rasburicasa

	Alopurinol	Rasburicasa
Presentación	Vía oral e intravenosa	Intravenosa
Mecanismo de acción	Inhibe la xantino-oxidasa	Transforma el ácido úrico en alantoína
Inicio del efecto	>2 días	4 horas
Vida media	1-2 horas	19 horas
Interacción medicamentosa	Diuréticos, antineoplásicos, dicumarínicos	No presenta
Ajuste de dosis	Necesario en fallo renal	No necesaria
Coste	Bajo	Elevado

Tabla 6 Estudios que comparan la efectividad de alopurinol y de la urato-oxidasa

	Tipo de estudio	Población	Nº pacientes	Principales resultados
Goldman (2001) ⁴⁹	Multicéntrico randomizado	Pediátrica	52	Disminución más pronunciada (AUC ₀₋₉₆ 128 ± 70 mg/dl vs 329 ± 129 mg/dl) y más rápida (86% vs 12% a las 4 horas) del ácido úrico con rasburicasa
Rényi (2007) ⁵⁰	Prospectivo multicéntrico, fase IV, de tratamiento con rasburicasa comparado con grupo histórico de alopurinol	Pediátrica	26	Disminución más rápida (4 vs 61 horas) con rasburicasa. Mayor incidencia de fallo renal y requerimiento de hemodiálisis con alopurinol
Sánchez Tatay (2009) ⁵¹	Observacional no aleatorizado	Pediátrica	32	Mayor y más rápida disminución del ácido úrico con rasburicasa (9,8 ± 5,8 mg/dl vs 1,8 ± 3,1 mg/dl a las 4 horas). Mayor incidencia de fallo renal y hemodiálisis con alopurinol

urato-oxidasa no existe en el ser humano, por lo que debe ser administrada con la finalidad de lograr la transformación de ácido úrico en alantoína. Los datos existentes sobre el uso de las primeras urato-oxidasas datan del año 1975, aunque su empleo fue inicialmente limitado por la existencia de reacciones de hipersensibilidad. Años más tarde, mediante procesos de modificación y recombinación genómica entre *Saccharomyces cerevisiae* y *Aspergillus flavus* fue generada la rasburicasa, que se ha constituido en un pilar terapéutico fundamental del SLT⁴⁴. Este fármaco presenta una vida media de 19 horas, por lo que se administra en una dosis diaria. La rasburicasa es metabolizada mediante hidrólisis péptidica, no presentando eliminación renal ni metabolización hepática, lo cual explica que su uso no interfiera con fármacos que utilizan el sistema citocromo-p450 para su metabolización. Por lo expuesto, la monitorización de los niveles séricos no es necesaria. La ventaja mayor que presenta el uso de este fármaco es la velocidad con la cual logra el objetivo terapéutico de reducción de los niveles de ácido úrico. En efecto, dentro de las primeras cuatro horas luego de su administración los niveles séricos de ácido úrico pueden ser normalizados, siendo un fármaco efectivo en más del 98% de los pacientes tratados⁴⁵. Si bien es un tratamiento de alto costo, su empleo se asocia con una reducción significativa en los requerimientos de TRR cuando se le compara con el alopurinol⁴⁶. El tratamiento con rasburicasa tiene una duración habitual de 5 días (5 dosis), aunque actualmente se evalúa la efectividad de estrategias terapéuticas de menor duración (1 o 2 dosis) con la finalidad de disminuir los costos del tratamiento, manteniendo la eficacia del mismo⁴⁷. Los efectos adversos con las nuevas urato-oxidasas son excepcionales (<1%) y con frecuencia consisten en reacciones de hipersensibilidad⁴⁸. La eficacia y seguridad de la rasburicasa ha sido demostrada en múltiples ensayos clínicos; sin embargo existen actualmente escasos trabajos que comparen ambos fármacos, habiendo sido realizados los mismos en poblaciones pediátricas⁴⁹⁻⁵¹ (tabla 6).

El empleo de las TRR es un recurso terapéutico necesario en los pacientes críticos con SLT. Algunos centros de referencia preconizan su utilización precoz, por lo que el empleo de dichas técnicas y en particular de la hemodiálisis debería ser realizado en todos aquellos pacientes cuyas alteraciones metabólicas persisten a pesar de la reposición

de fluidos o frente a la aparición de una injuria renal aguda⁵². Otra indicación mayor para la implementación de una TRR es la presencia de lisis tumoral espontánea, que como hemos mencionado supone un peor pronóstico funcional⁵³. Las TRR pueden ser continuas, intermitentes o la combinación de ambas modalidades. La eliminación de fosfatos es más efectiva con hemodiálisis que con hemofiltración, aunque un efecto rebote puede ser ostensible con el empleo de dicha técnica por lo que la asociación de ambos métodos puede estar indicada.

Soares et al⁵⁴ han definido que en el grupo de pacientes hemato-oncológicos el empleo de estas técnicas dialíticas debe ser precoz, puesto que su inicio tardío se asocia a peores resultados funcionales así como a una mayor mortalidad⁵⁴.

En aquellos pacientes con SLT establecido existe indicación formal de ingreso en UCI. El tratamiento de este cuadro se sustenta en los siguientes pilares terapéuticos: a) reposición de fluidos; b) administración de rasburicasa; y c) implementación de una TRR. En tal sentido es preciso recordar que el retraso en la instauración de una TRR puede hacer irreversible el fallo renal agudo que aparece en el contexto del SLT^{55,56}.

Estrategia de prevención del síndrome de lisis tumoral

Es necesario destacar que la mayor parte de los tratamientos propuestos están basados en estudios con bajo nivel de evidencia (nivel V, Grado D), por lo cual son necesario nuevos estudios multicéntricos, metodológicamente correctos que permitan mejorar el escaso nivel de evidencia actual⁵⁷. Pese a lo expuesto, es preciso contar con esquemas terapéuticos bien definidos que faciliten en manejo de estos pacientes en la UCI y permitan optimizar los resultados de la terapéutica. La elección de una determinada estrategia terapéutica estará sustentada en el riesgo de desarrollar el SLT o en la severidad de dicho cuadro, cuando el mismo ya haya sido establecido⁵⁸ (fig. 2). Es por ello que los pacientes considerados de moderado o de alto riesgo, tienen indicación formal de ingreso a UCI. El mismo está plenamente justificado durante un período de tiempo no menor de 72 horas.

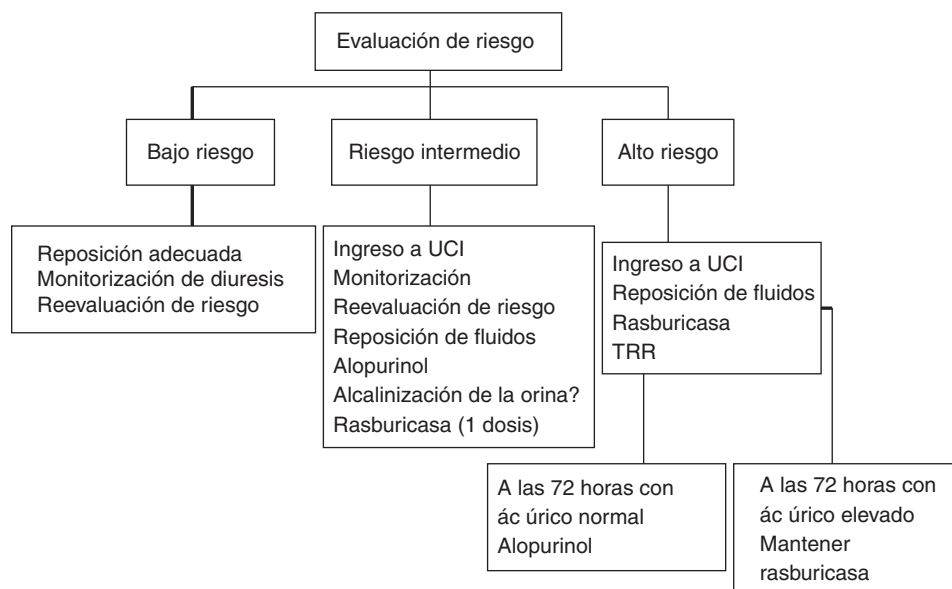


Figura 2 Algoritmo terapéutico del síndrome de lisis tumoral. TRR: técnica de reemplazo renal.

Durante el mismo se deberá implementar una estricta monitorización clínica y de laboratorio. El tratamiento deberá ser realizado por un equipo multidisciplinario liderado por el médico intensivista junto al médico hemato-oncólogo. Es por todo lo expuesto que el médico intensivista debe ser capaz de conocer los grupos de riesgo y las características más destacadas del SLT, así como ser capaz de establecer una adecuada intervención terapéutica.

En el grupo de bajo riesgo el tratamiento consiste en una adecuada reposición de fluidos por vía intravenosa, mediante el aporte de solución salina isotónica 0,9% (3 L/m²/día). El período de hidratación parenteral recomendado incluye a las 48 horas previas al inicio de la quimioterapia, manteniéndose dicho ritmo de hidratación hasta transcurridas 72 horas de iniciada la misma.

El grupo de pacientes con riesgo intermedio se beneficia de ingresar en la UCI durante 48-72 horas con el objetivo de realizar una estricta monitorización clínica y de laboratorio adecuando la terapéutica de acuerdo con la evaluación clínica.

En este grupo se debe asegurar una correcta hidratación intravenosa con solución salina isotónica 0,9%. Asimismo, se debe realizar tratamiento con alopurinol a una dosis de 300-400 mg/m²/día. Otra estrategia farmacológica consiste en la administración de una dosis inicial de rasburicasa manteniendo posteriormente el tratamiento con alopurinol.

La alcalinización de la orina es una posible opción terapéutica, aunque la misma puede ser utilizada en este grupo definido como de riesgo intermedio (nivel de evidencia V grado de recomendación D)²². Por su parte, en presencia de cifras de ácido úrico > 7,5 md/dl, está indicado el inicio de rasburicasa (nivel de evidencia II, grado de recomendación B)²².

En el grupo de pacientes de alto riesgo los pilares sobre los cuales se sustenta la terapéutica son: a) hidratación parenteral de modo similar que en los grupos de menor riesgo; b) rasburicasa, a una dosis de 0,2 mg/kg/día durante un período no menor a 72 horas, evaluando el tratamiento

posterior de acuerdo a las cifras de ácido úrico. Aquellos pacientes con niveles normales podrán ser tratados como el grupo de riesgo intermedio, en tanto que los pacientes en los que se mantengan elevados los niveles de ácido úrico deberán continuar recibiendo rasburicasa hasta la normalización de sus valores. Finalmente, el empleo de una TRR es una opción válida y recomendada por algunos centros, aunque el uso de las mismas ha disminuido desde la aparición de la rasburicasa, utilizándose actualmente en menos del 3% de los casos⁴⁵.

Continuidad de la quimioterapia

La evaluación sobre la continuación o el inicio de la quimioterapia debe ser individualizada. Los pacientes con riesgo moderado o elevado de desarrollar un SLT deben ser ingresados en UCI previo al inicio de la quimioterapia con la finalidad de optimizar la monitorización clínica y de laboratorio y por consiguiente la estrategia de prevención. La mayor parte de los pacientes no requerirán interrupción ni retraso del tratamiento citorreductor. Este tópico debe ser motivo de amplia discusión entre el médico intensivista y el médico hemato-oncólogo u oncólogo, evaluando la posibilidad de reducir la dosis de tratamiento en determinados pacientes. Sin embargo, es necesario destacar que la opción de reducir la dosis terapéutica puede impactar de modo negativo en el éxito de la terapia antitumoral, empeorando el pronóstico a medio y largo plazo.

Pronóstico

El pronóstico del SLT depende de la severidad del cuadro. En tal sentido, las formas más graves y con frecuencia letales se presentan en los casos de SLT espontáneos. La aparición de fallo renal agudo es un marcador pronóstico, asociándose con una elevada mortalidad⁵⁹⁻⁶¹. Por su parte, desde la incorporación de la rasburicasa, se ha asistido a una

mejoría en el pronóstico de las formas graves a pesar de lo cual la mortalidad continúa siendo elevada.

Finalmente, es importante destacar y puntualizar que el impacto pronóstico a largo plazo depende fundamentalmente del tipo de neoplasia y de las posibilidades de remisión completa que presente la patología tumoral.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Taccone SF, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcome of cancer patients in European ICUs. *Crit Care*. 2009;13:R15.
- Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, et al. Characteristics and outcome of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit Care Med*. 2010;38:9–15.
- Azoulay E, Thiéry G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine*. 2004;83:360–70.
- Bedrna J, Polcák J. Akuter harnleiterverschluss nach bestrahlung chronischer leukämien mit röntgenstrahlen. *Med Klin*. 1929;25:1700–1.
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*. 1993;94:133–9.
- Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127:3–11.
- Hochberg J, Cairo M. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008;93:9–13.
- Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med*. 1997;103:363–7.
- Fassas AB, Desikan KR, Siegel D, Golper TA, Munshi NC, Barlogie B, et al. Tumour lysis syndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol*. 1999;105:938–41.
- Gold JE, Malamud SC, LaRosa F, Osband ME. Adoptive chemoimmunotherapy using ex vivo activated memory T-cells and cyclophosphamide: tumor lysis syndrome of a metastatic soft tissue sarcoma. *Am J Hematol*. 1993;44:42–7.
- Bilgrami SF, Fallon BG. Tumor lysis syndrome after combination chemotherapy for ovarian cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:521–4.
- Shamseddine AI, Khalil AM, Wehbeh MH. Acute tumor lysis syndrome with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1993;51:258–60.
- Vaisban E, Braester A, Mosenzon O, Kolin M, Horn Y. Spontaneous tumor lysis syndrome in solid tumors: really a rare condition? *Am J Med Sci*. 2003;325:38–40.
- Crittenden DR, Ackerman GL. Hyperuricemic acute renal failure in disseminated carcinoma. *Arch Intern Med*. 1977;137:97–9.
- Stoves J, Richardson D, Patel H. Tumour lysis syndrome in a patient with metastatic melanoma treated with biochemotherapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;323:188–9.
- Gemicic C. Tumour lysis syndrome in solid tumours. *Clin Oncol*. 2006;1(8):773–80.
- Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Ortí G, et al. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008;93:67–74.
- Sklarín N, Markham M. Spontaneous tumor lysis syndrome. *Am J Clin Oncol*. 1995;18:71–3.
- Cheson BD, Frame JN, Vena D, Quashu N, Sorensen JM. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 1998;16:2313–20.
- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, García Conde J, van der Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical utilisation and costs of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in patients with acute leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:77–83.
- Pumo V, Sciacca D, Malaguarnera M. Tumor lysis syndrome in elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64:31–42.
- 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;93:1785–877.
- Michallet AS, Tartas S, Coiffier B. Optimizing management of tumor lysis syndrome in adults with hematologic malignancies. *Support Cancer Ther*. 2005;2:159–66.
- Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol*. 2000;27:322–34.
- Simmons ED, Sonberg KA. Acute tumor lysis syndrome after intrathecal methotrexate administration. *Cancer*. 1991;67:2062–5.
- Gafter-Gvili A, Ram R, Gater U, Shpilberg O, Raanani P. Renal failure associated with tyrosine kinase inhibitors- Case report and review of the literature. *Leuk Res*. 2010;34:123–7.
- Fuente N, Mane JM, Barcelo R, Muñoz A, Perez-Hoyos T, Lopez-Vivanco G. Tumor lysis syndrome in a multiple myeloma treated with thalidomide. *Ann Oncol*. 2004;15:537.
- Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. Tumour lysis syndrome in multiple myeloma after bortezomib (VELCADE) administration. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:623–5.
- Canny L, Fitoussi O, Boiron JM, Marit G. Tumor lysis syndrome at the beginning of thalidomide therapy for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2002;20:2212.
- Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care*. 2008;35:215–37.
- Shimada M, Johnson RJ, May Jr WS, Lingegowda V, Sood P, Nakagawa T, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumor lysis syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2960–4.
- Roncal CA, Mu W, Croker B, Reungjui S, Ouyang X, Tabah-Fischl, et al. Effect of elevated serum uric acid on cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292:F116–22.
- Antineoplastic Agents. *Drug Facts and Comparisons*. 0 Web. St Louis, MO: Wolters Kluwer Health, Inc; 2009.
- Skeel RT. *Handbook of cancer chemotherapy*. 7th ed. Baltimore, MD: Lippincott; 2007.
- Spinazzé S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;58:79–89.
- Zozer N, Ludwig H. Hematological emergencies. *Ann Oncol*. 2007;18 Suppl 1:i145–8.
- Coiffier B, Altman A, Pui C, Younes A, Cairo MS. Guidelines for management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008;26:2767–78.
- Yarpuzlu AA. A review of clinical and laboratory findings and treatment of tumor lysis syndrome. *Clin Chim Acta*. 2003;333:13–8.
- Karagiannis A, Tsohalis I, Kakafika A, Pateinakis P, Perifanis V, Harsoulis F. Acute renal failure due to tumor lysis syndrome in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2005;8(4):343–6.
- Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, Schreiber Jr MJ. Tumor lysis syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33:397–407.

41. Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest.* 1977;59:786–93.
42. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, Anderson SA, Cederberg D, Hohneker JA. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol.* 2000;18:1758–63.
43. Band PR, Silverberg DS, Henderson JF, Ulan RA, Wensel RH, Banerjee TK, et al. Xantine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. *N Engl J Med.* 1970;283:354–7.
44. Cammalleri L, Malaguarnera M. Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and gout. *Int J Med Sci.* 2007;4:83–93.
45. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, Shen V, Shenoy S, Blaney S, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek™), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia.* 2005;19:34–8.
46. Teo WY, Loh TF, Tan AM. Avoiding dialysis in tumor lysis syndrome: is urate oxidase effective? A case report and review of literature. *Ann Acad Med Singapore.* 2007;36:679–83.
47. Campara M, Shord SS, Bcop D, Haaf M. Single-dose rasburicase for tumor lysis syndrome in adults: weight-based approach. *J Clin Pharm Therap.* 2009;34:207–13.
48. Kikuchi A, Kigasawa H, Tsurusawa M, Kawa K, Kikuta A, Tsuchida M, et al. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Hematol.* 2009;90:492–500.
49. Goldman SC, Hokenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001;97:2998–3003.
50. Rényi I, Bárdi E, Udvardi E, Kovács G, Bartyik K, Kajtár P, et al. Prevention and treatment of hyperuricemia with rasburicase in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathol Oncol Res.* 2007;13:57–62.
51. Sánchez Tatay V, López Castilla JD, Carmona Ponce JM, Pérez Hurtado JM, Quiroga Cantero E, Loscertales Abril M. Rasburicase versus allopurinol como tratamiento de la hiperuricemia en el síndrome de lisis tumoral. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:103–10.
52. Darmon M, Cioldi M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care.* 2006;10:211–7.
53. Choi KA, Lee JE, Kim YG, Kim DJ, Kim K, Ko YH, et al. Efficacy of continuous venovenous hemofiltration with chemotherapy in patients with Burkitt lymphoma and leukemia at high risk of tumor lysis syndrome. *Ann Hematol.* 2009;88:639–45.
54. Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol.* 2006;24:4003–10.
55. Hochberg J, Cairo MS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica.* 2008;93:9–13.
56. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:835–48.
57. Feusner JH, Richey AK, Cohn SL, Billet AL. Management of tumor lysis syndrome: need for evidence-based guidelines. *J Clin Oncol.* 2008;26:5657.
58. Llinares F, Burgos A, Fernández P, Villarubia B, Ferrandis P, Ordovás JP. Análisis y protocolización de la utilización de rasburicase en pacientes con neoplasias hematológicas. *Farm Hosp.* 2006;30:92–8.
59. Gertz MA. Managing tumor lysis syndrome in 2010. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:179–80.
60. Darmon M, Guichard I, Vincent F, Schlemmer B, Azoulay E. Prognostic of acute renal injury in acute tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:221–7.
61. Mughal TL, Ejaz A, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor lysis syndrome. *Cancer Treatments Rev.* 2010;36:164–76.