

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Díaz Greene AJ, Nieves Pérez CA,
Reyes Martínez CL, Katsuda Motaño
YA. Síndrome de lisis tumoral. *Rev
Arg Med* 2023;11:275-9

DOI: 10.61222/ram.v11i3.877

ARK CAICYT: <http://id.caicyt.gov.ar/>

<ark:/s26184311/r7nvk5luc>

Recibido: 20 de diciembre de 2022.

Aceptado: 23 de marzo de 2023.

¹ Jefe del Departamento de Educación
Médica, Hospital Ángeles del Pedregal.

² Residente de Medicina Interna.

³ Médica pasante del Servicio Social.

TUMORAL LYSIS SYNDROME

Enrique Juan Díaz Greene  0000-0003-3581-5763,¹ César Adolfo Nieves Pérez  0009-0009-5554-6127,² Cynthia Lizbeth Reyes Martínez  0009-0007-0863-9705,³ Yukari Alejandra Katsuda Motaño  0009-0009-4721-8246³

RESUMEN

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es un cuadro hematooncológico considerado una emergencia médica. Se origina después del inicio del tratamiento oncológico por una presencia abrupta de hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia y lesión renal aguda que se relacionan con la lisis celular, lo que genera daño significativo en el nivel sistémico. Está asociado a malignidades de tipo hematológicas como linfomas, leucemias y mielomas múltiples. El diagnóstico se lleva a cabo a través de criterios de laboratorio y criterios clínicos. Las manifestaciones aparecen de 3 a 7 días después del inicio de la terapia citotóxica. El pilar para la prevención y para el tratamiento del SLT es la hidratación. Dentro del tratamiento también se incluyen los hipouricemiantes y el manejo de los trastornos hidroelectrolíticos.

PALABRAS CLAVE. Síndrome de lisis tumoral, oncología, terapia citotóxica.

ABSTRACT

Tumor lysis syndrome (TLS) is an hemato-oncological condition considered a medical emergency. It originates after the onset of cancer treatment due to an abrupt presence of hyperuricemia, hyperkalemia, hypocalcemia, hyperphosphatemia and acute kidney injury that are related to cell lysis, determining significant damage at the systemic level. It associates with hematological malignancies such as lymphomas, leukemias, and multiple myelomas. Diagnosis is reached through laboratory criteria and clinical criteria. Manifestations appear 3 to 7 days after the start of cytotoxic therapy. The pillar for both prevention and treatment of TLS is hydration. Treatment also includes hypouricemic agents and management of hydroelectrolytic disorders.

KEY WORDS. Tumor lysis syndrome, oncology, cytotoxic therapy.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Enrique Juan Díaz Greene. Correo electrónico: enseñanza.hap@saludaangeles.com

Introducción

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una condición oncohematológica considerada una emergencia médica. Está caracterizada por hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y acidosis metabólica posterior a la destrucción de células malignas (1).

Se ha establecido una relación estrecha entre este cuadro y las neoplasias hematológicas, especialmente las leucemias agudas y el linfoma no Hodgkin. El SLT puede variar desde alteraciones hidroelectrolíticas, hasta alteraciones metabólicas con consecuencias clínicas severas como la lesión renal aguda, las arritmias cardíacas o las manifestaciones neurológicas (1).

Definición

El SLT es una condición médica potencialmente mortal que sucede en las fases tempranas del tratamiento de las neoplasias malignas (1). Se origina luego del inicio del tratamiento oncológico debido a una presencia abrupta de hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia y lesión renal aguda que se relacionan con la lisis celular, generando daño significativo a nivel sistémico (2).

Inicialmente fue descrito por Bedrna y Polcák en 1929 al utilizar radioterapia en un paciente con leucemia crónica; sin embargo, sólo en 1980 se evidenció el síndrome clínico y los hallazgos de laboratorio en pacientes con linfoma (3).

Epidemiología hospitalaria

Se estima una incidencia de entre el 3% y el 26%, la cual varía de acuerdo con los factores de riesgo del paciente. Se relaciona también con las características de las células tumorales y su potencial de lisis. Dentro de los factores de riesgo para presentar SLT está el antecedente de insuficiencia renal crónica, oliguria, deshidratación, hipotensión, entre otros, y se conocen como neoplasias de alto riesgo los linfomas avanzados y las leucemias agudas (4).

El SLT se asocia a malignidades de tipo hematológicas como los linfomas, las leucemias y los mielomas múltiples. De igual forma, puede ocurrir en tumores sólidos proliferativos y sensibles. En el caso de los tumores sólidos se reporta sobre todo en las leucemias linfoblásticas agudas y en los linfomas no Hodgkin, mostrando una incidencia de hasta el 10% en los pacientes con tratamiento de remisión-inducción (5).

En un estudio de cohorte de la base de datos Network Information Services (NIS) que incluyó a 28.370 pacientes se revelaron como las neoplasias más comunes el linfoma no Hodgkin (LNH) en un 30%, tumores sólidos

(20%), leucemia mieloide aguda (LMA) (19%), leucemia linfocítica aguda (LLA) (13%), así como una mortalidad general del 21%, con un desglose en los diferentes tipos de neoplasia de la siguiente manera: LMA (28%), tumor sólido (28%), LNH (19%) y LLA (9%) (6).

Fisiopatología

Durante el tratamiento de las neoplasias, ya sea quimioterapia o radioterapia, se lleva a cabo la lisis de las células tumorales, lo que libera a la circulación sistémica una cantidad significativa de contenido intracelular. Dentro de este contenido hay potasio, fosfato y ácidos nucleicos (7).

Las altas concentraciones de estos componentes en el espacio extracelular generan hipercalemia, hiperfosfatemia y subsecuentemente hipocalcemia. Los ácidos nucleicos son catabolizados a xantina y posteriormente en ácido úrico a nivel sistémico, por lo que también podemos encontrar hiperuricemia (8).

Las alteraciones metabólicas descritas previamente contribuyen al desarrollo de la lesión renal aguda debido a que se supera la capacidad renal excretora, exacerbando así las manifestaciones y posibles complicaciones del SLT (8).

El ácido úrico llega a cristalizarse al acumularse en los túbulos colectores renales generando una lesión renal obstructiva; lo mismo sucede con la acumulación de fosfato de calcio (9).

Clínica

El SLT se presenta aproximadamente de 12 a 72 horas después de haber iniciado una terapia citotóxica. Las manifestaciones clínicas reflejan las anormalidades metabólicas de base, como náusea, vómito, diarrea, anorexia, debilidad, letargia, hematuria, arritmias cardíacas, convulsiones, mialgias, tetania y síncope (10).

En casos de lisis tumoral grave puede existir falla orgánica múltiple, falla renal o cardíaca o posible muerte (10).

Factores de riesgo

Dentro de los diferentes factores que pueden encontrarse en los pacientes con SLT se han identificado algunos que se asocian a mayor riesgo de presentar esta entidad. Pueden dividirse en tres grandes grupos: asociados a tumor, asociados al paciente y asociados al tipo de terapia empleada (10,11).

El principal factor de riesgo asociado a tumor es el tipo de tumor que presente el paciente, debido a que tumores como el cáncer endometrial, el carcinoma hepatocelular y la leucemia crónica en terapia biológica son considerados tumores sensibles a desarrollar SLT (10,11).

Otros factores de riesgo asociados a tumor son que el tumor tenga un volumen mayor a 10 cm, presencia de metástasis, su velocidad de proliferación, sensibilidad a quimioterapia, infiltración en médula ósea y el estadio del cáncer (10,11).

Se consideran factores de riesgo asociados al paciente la presencia de enfermedad renal crónica, deshidratación, hiperuricemia preexistente ($>7,5$ mg/dl), la edad avanzada (>65 años), la deshidrogenasa láctica elevada, la leucocitosis y una creatinina pretratamiento de $>1,4$ mg/dl (10,11).

Por último, los factores de riesgo asociados a terapia son la poliquimioterapia intensiva, la quimioterapia intracraneal, el uso de corticosteroides, la radioterapia e interferón, los medicamentos como bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona en mieloma múltiple o ibrutinib, fludarabina y rituximab en leucemia linfoblástica crónica (10,11).

Diagnóstico

En 1993 Hande y Garrow propusieron varios criterios diagnósticos para el SLT que incluían criterios de laboratorio y clínicos. En 2004 estos criterios fueron modificados por Cairo y Bishop para extender el rango de tiempo para el hallazgo de alteraciones metabólicas (10).

Criterios diagnósticos Cairo-Bishop

Se dividen en criterios de laboratorio y criterios clínicos. Aparecen de 3 a 7 días después del inicio de la terapia citotóxica (10).

Criterios de laboratorio:

2 parámetros modificados durante ≥ 24 horas:

Ácido úrico ≥ 8 mg/dl o aumento del 25%

Potasio ≥ 6 mg/dl o aumento del 25%

Fosfato $\geq 4,5$ mg/dl o aumento del 25%

Calcio ≤ 7 mg/dl o disminución del 25% (10)

Criterios clínicos

Al menos uno de los siguientes:

Disfunción renal: Creatinina $>1,5x$ su valor normal

Involucramiento cardíaco: arritmias

Involucramiento neurológico: convulsiones o tetania

Muerte (10)

En 2011, Howard y colaboradores pulieron los criterios de Cairo-Bishop determinando que las anomalías metabólicas no necesariamente deben estar presentes al mismo

tiempo; sin embargo, si durante un rango de 24 horas, así como que una variación del 25% en los parámetros de laboratorio es significativa para el diagnóstico únicamente si se acompaña de su respectiva sintomatología o si el valor se encuentra fuera del rango normal (11).

Prevención

Todo paciente que recibe una terapia antitumoral debe recibir medidas profilácticas contra el SLT. Las medidas preventivas empleadas dependen del riesgo observado en el paciente. Consiste principalmente en la hidratación, el uso de medicamentos hiperuricémicos y el manejo electrolítico (9).

Algunos autores recomiendan usar un abordaje sistematizado con tres pasos: 1. Identificación de los pacientes en riesgo; 2. Implementación de las medidas profilácticas adecuadas para reducir el riesgo; 3. Monitorización del paciente por medio de laboratorios y vigilancia clínica (12).

El pilar para la prevención y el tratamiento del SLT es la hidratación. Puede comenzar 48-72 horas antes del inicio de la quimioterapia y continuar hasta 72 horas después. La cantidad de líquidos administrada debe de ser la suficiente para mantener un egreso urinario >100 ml/h (9).

Es necesario mantener un ingreso limitado de potasio y fósforo. En caso de que el paciente presente insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica se pueden agregar diuréticos de asa para mantener volúmenes urinarios adecuados sin causar sobrecarga (9).

Para los pacientes con riesgo intermedio se agregan a la terapia hídrica medicamentos hiperuricémicos como los inhibidores de xantina oxidasa y ureasas recombinantes. Los inhibidores de xantina oxidasa se recomiendan para pacientes con riesgo bajo o intermedio. Dentro de este grupo farmacológico se encuentra el alopurinol y febuxostat (13).

Cuando el paciente cuenta con un riesgo elevado, el tratamiento de elección es la rasburicasa. Se debe administrar 4-24 horas antes del tratamiento con quimioterapia. Dentro de sus desventajas está su costo y disponibilidad (10).

Tratamiento

Con respecto al tratamiento del SLT, este se divide en dos estadios: mantenimiento y depuración renal, y terapia de sustitución. Ambos estadios dependen de la función renal del paciente y del momento de identificación del SLT (1).

Como pilar del tratamiento se establece la adecuada hidratación del paciente. Se recomienda una cantidad aproximada de 3 litros por m^2 al día, considerando siempre la capacidad fisiológica del paciente de filtrar líquidos (1).

La hidratación se considera una medida beneficiosa únicamente en el caso de pacientes con depleción de volumen,

no en pacientes con un adecuado estado de hidratación. Es primordial llevar una monitorización estrecha sobre la volemia del paciente con la intención de mantener balances neutros (1).

Otra de las medidas preferentes es administrar diuréticos para mejorar la capacidad de excreción de desechos en pacientes con lesión renal o insuficiencia cardíaca, así como para evitar la precipitación de cristales a nivel del parénquima renal (1).

Se prefiere el uso de diuréticos de asa (p. ej., furosemina, bumetanida) para aumentar el flujo urinario y de esta forma disminuir la acumulación de potasio y ácido úrico. Los diuréticos tiazídicos propician la acumulación de potasio, por lo que están contraindicados como tratamiento del SLT (1).

Para el manejo de la hiperuricemia se cuenta con diferentes opciones terapéuticas: alopurinol, rasburicasa y febuxostat (14).

El alopurinol es un análogo de la hipoxantina, la cual inhibe la enzima xantina oxidasa a nivel hepático para evitar la síntesis de ácido úrico. Dentro de sus limitaciones están desde las reacciones de hipersensibilidad hasta el síndrome de Stevens-Johnson, que podría poner al paciente en riesgo de muerte (14).

Se recomienda la administración de alopurinol entre 12 y 24 horas antes del inicio de la quimioterapia y continuar 3-7 días después del término de la misma (14).

La urato oxidasa recombinante, la rasburicasa, es una enzima capaz de convertir el ácido úrico en alantoína, la cual es hasta diez veces más soluble que el ácido úrico (14).

Se ha comunicado que la rasburicasa presenta una tasa de eventos adversos de únicamente 1% y está contraindicada en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, no necesita de ajuste renal y no interfiere con la actividad del citocromo P450 (14).

Vadhan-Raj y colaboradores demostraron en un estudio aleatorizado que una única dosis de rasburicasa fue efectiva en el 100% de los pacientes con riesgo de SLT y en el 71,4% de los de alto riesgo (1).

El febuxostat es un agente hipouricemiante que inhibe la xantina oxidasa de manera selectiva. En comparación con el alopurinol, el febuxostat tiene una menor interacción con otras drogas, no requiere ajuste renal y tiene un efecto mínimo en otras enzimas involucradas en el metabolismo de purinas (14).

La hiperfosfatemia es el segundo trastorno metabólico más común que ocasiona lesión renal aguda en los pacientes con SLT. El tratamiento con hiperfosfatemia consta de restricción de la ingesta oral de fosfato, reducción de este en las soluciones intravenosas, evitar los bicarbonatos y la administración de quelantes orales de fosfato no cálcico (12).

La hipercalemia es el trastorno que más comúnmente se asocia a riesgo de muerte en pacientes con SLT, por lo cual se lo debe tratar de manera agresiva. Se debe con-

siderar el inicio de hemodiálisis de manera urgente, por lo que es indispensable la valoración por un nefrólogo (12).

Durante la espera de la hemodiálisis, se recomienda administrar una infusión intravenosa con dextrosa al 10% con insulina de acción rápida, con el propósito de mover el potasio hacia el espacio intracelular. También es recomendable administrar clorato o gluconato de calcio para antagonizar los efectos a nivel de la membrana de la hipercalemia (12).

Por otro lado, no se recomienda el tratamiento de la hipocalcemia asintomática porque se corre el riesgo de empeorar las calcificaciones metastásicas. En caso de que el paciente presente sintomatología, la hipocalcemia debe tratarse con las dosis de calcio más bajas posible (12).

Por último, una opción terapéutica es la terapia de reemplazo renal (TRR). Es menester mencionar que el punto de corte para decidir el inicio de terapia de reemplazo renal es más bajo cuando se trata de SLT que en otros cuadros (12).

La importancia de iniciar la TRR de manera oportuna cuando se trata de SLT se basa en que el proceso fisiopatológico subyacente evoluciona de manera impredecible, y al iniciar la TRR podemos prevenir complicaciones que podrían poner en riesgo la vida del paciente, sin mencionar la lesión renal irreversible (12).

La elección de la técnica de TRR por utilizar depende de varios factores como los resultados de los estudios de laboratorio, la condición clínica del paciente como su estado hemodinámico y volémico, el grado de lesión orgánica que exista, así como la tasa de recambio de células malignas (12).

En pacientes con hipercalemia e hiperuricemia severa se prefiere la hemodiálisis intermitente. En pacientes críticos se recomienda tanto la hemofiltración veno-venosa continua como la hemodiálisis veno-venosa continua y la diálisis diaria sostenida de baja eficiencia, gracias a que las tres ofrecen mayor estabilidad hemodinámica. Cuando se trata de pacientes con hiperfosfatemia, se ha demostrado que la hemofiltración veno-venosa continua ofrece mejores resultados (12).

La diálisis peritoneal no se recomienda como opción terapéutica del SLT (12).

Conclusión

Los avances terapéuticos para neoplasias hematológicas y tumores sólidos han llevado a terapias citorreductoras más efectivas; sin embargo, se acompañan de mayor riesgo de SLT. Es menester llegar a un consenso sobre la definición actualizada y el manejo de esta entidad, incluyendo su tratamiento, prevención y las intervenciones multidisciplinarias tempranas necesarias.

Referencias bibliográficas

1. Criscuolo M, Fianchi L, Dragonetti G, Pagano L. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol* 2015;10:1747-4094. doi: 10.1586/17474086.2016.1127156
2. Rahmani B, Patel S, Seyam O, et al. Current understanding of tumor lysis syndrome. *J Hematol Oncol* 2019;1-11. doi: 10.1002/hon.2668
3. Calvo-Villas JM. Síndrome de lisis tumoral. *Med Clin* 2019;152:397-404.
4. González-Sánchez AG, Rubio Jurado B, Guerra-Soto AJ y col. Síndrome de lisis tumoral. *Medigraphic* 2013;8:35-43
5. Findakly D, Luther RD, Wang J. Tumor lysis syndrome in solid tumors: a comprehensive literature review, new insights, and novel strategies to improve outcomes. *Cureus* 2020;12:e8355. doi: 10.7759/cureus.8355
6. Durani U, Shah ND, Go RS. In-hospital outcomes of tumor lysis syndrome: a population based study using the national inpatient sample. 2017;22:1506-9. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0147
7. Rahmani B, Patel S, Seyam O, et al. Current understanding of tumor lysis syndrome. *Hematol Oncol* 2019;1:1-11. doi: 10.1002/hon.2668
8. Zafrani L, Canet E, Darmon M. Understanding tumor lysis syndrome. *Intensive Care Med* 2019;45:1608-11. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05768-x>
9. Ochoa H, Espinosa A, Hurtado R. Síndrome de lisis tumoral. *SciELO* 2022;18:1870-7203. doi: <https://doi.org/10.35366/93892>
10. Williams SM, Killeen AA. Tumor lysis syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:386-93. doi: 10.5858/arpa.2017-0278-RS
11. Lupusoru G, Ailincăi I, Frățila G, et al. Tumor lysis syndrome: an endless challenge in onco-nephrology. *Biomedicines* 2022;10:1012. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051012>
12. Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome in the era of onco-nephrology progress. *Kidney Blood Press Res* 2020;45:645-60. <https://doi.org/10.1159/000509934>
13. Bellos I, Kontzoglou K, Psyrris A, Pergialiotis V. Febuxostat administration for the prevention of tumour lysis syndrome: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2019;44:525-33. doi: 10.1111/jcpt.12839. [Publicación electrónica: 10 de abril de 2019.]
14. Puri I, Sharma D, Gunturu KS, Ahmed AA. Diagnosis and management of tumor lysis syndrome. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2020;10:269-72. doi: 10.1080/20009666.2020.1761185