

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

Hospital Infantil del Estado de Sonora

SINDROME DE LISIS TUMORAL
Experiencia del Hospital Infantil del Estado de Sonora

TESIS

Que para obtener el Titulo en Pediatría Médica
Presenta

Dr. Ricardo Martín Galván Ruiz

Hermosillo, Sonora Febrero 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

Hospital Infantil del Estado de Sonora

SINDROME DE LISIS TUMORAL

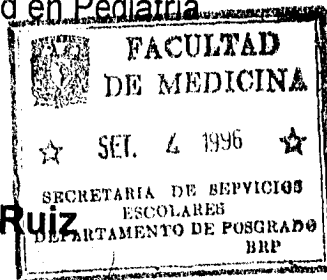
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

TESIS

Que para obtener el Título de Especialidad en Pediatría

PRESENTA:

Dr. Ricardo Martín Galván Ruiz



Dr. Ramiro Garcia Alvarez
Profesor Titular
Director de Enseñanza
e Investigación



Dr. Vladimiro Alcaraz Ortega
Director General del Hospital
Infantil del Estado de Sonora

Dr Gilberto Covarrubias Espinoza
Jefe del Servicio de Oncología
ASESOR.

INDICE

INTRODUCCION

DEFINICION	1
HISTORIA	1
EPIDEMIOLOGIA	3
FISIOPATOLOGIA	6
TRATAMIENTO	10

METODOLOGIA

CLASIFICACION DEL ESTUDIO	13
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	15
CRITERIOS DE INCLUSION	15

RESULTADOS	18
GRAFICAS	23
DISCUSION	35
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFIA	43

DEDICATORIA

Dedico este trabajo con Amor:

A DIOS:

Por haberme dado el milagro de la vida, la vocación de servir y.
por guiar cada instante mis manos en mi profesión.

A MIS PADRES:

Porque con su ejemplo, forjaron en mi persona, trabajo, caridad hacia
hacia mi prójimo, respeto a la vida y amor a DIOS.

A MI ESPOSA:

Claudia, ya que sin su apoyo, amor y comprensión no podría continuar
con mi ilusión de superación como pareja y persona.

A MIS HERMANOS:

Edith, Araceli, Jorge y Cristina porque siempre han creído en mi y han
compartido mis triunfos y fracasos.

A MIS SOBRINOS:

Jorgito y Cristy, porque con su inocencia y alegría comparten la pureza de
un niño.

Y a José Mario , que con su pequeña sonrisa, vino a iluminar a nuestra
gran familia.

A MIS AMIGOS:

José Eduardo y Ricardo, porque hemos podido estar siempre juntos a pesar de la distancia.

Luis, Eduardo y Francisco, porque con su amistad y apoyo pudimos cumplir esta meta que nos abre el camino al éxito.

Al Dr. Gilberto Covarrubias, mi mas grande admiración y respeto ya que a través de su ejemplo comprendí la entrega del Médico al paciente.

Al Hospital Infantil del Estado de Sonora por haberse convertido mi segundo hogar, y a todos mis compañeros y maestros que de alguna manera me dieron estímulo para seguir, muy especialmente al **Dr. Ramírez, Dr. Sotelo, Dr. Franco, Dr. López Cervantes**, gracias por todos sus conocimientos y por su infinita paciencia.

Y muy en especial a todos nuestros pequeños pacientes, por haberme permitido aprender que la vida humana es lo mas grande que creo **DIOS**.

EL SINDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral (SLT) ocurre como resultado de la rápida liberación del contenido intracelular a la corriente sanguínea secundaria a la aplicación de la quimioterapia o radioterapia.

El síndrome se caracteriza por hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Se presenta característicamente en linfomas grandes (no Hodgkin), leucemias con recuento celular elevado y menos comúnmente en tumores sólidos (gástrico, mama, ovario, etc.). (6, 8)

El tratamiento de los problemas hematooncológicos, inicia su estudio con las primeras observaciones hechas por Krumbhar en 1919 al encontrarse que la mostaza sulfurada causa leucopenia y aplasia medular, además de disolución de tejido linfoide y úlceras gástricas, posteriormente Southam realiza la revisión del tratamiento en 38 pacientes de 1924 a 1949 siendo éste a base de antagonistas del ácido fólico, arsénico, extracto de médula ósea, de orina y fecales, además exanguineotransfusión y transfusiones simples de sangre con radioterapia teniendo una sobrevida hasta de un año en los pacientes. (21)

Goodman, Gilman y Douherty, estudiaron el efecto de mostaza nitrogenada sobre linfomas transplantados a ratones, y en 1942 iniciaron los ensayos clínicos. Hacia 1965 se obtienen los primeros resultados favorables en el tratamiento de coriocarcinoma femenino con mostaza nitrogenada por parte de L. S. Goodman y A. Gilman, inicia así en los 70's la sistematización del tratamiento a base de quimioterapia.

Inicialmente existían pacientes que fallecían en las primeras horas después de iniciado el tratamiento a base de quimioterapia o radioterapia, llevando esto en 1965 a realizar las primeras investigaciones para buscar la causa que lo originaba, observando que los trastornos metabólicos que se presentaban ocurrían como consecuencia de la rápida respuesta al tratamiento con destrucción de las células tumorales y liberación del contenido intracelular, siendo de esta forma como desde hace 34 años el Síndrome de Lisis Tumoral se ha venido integrando como entidad nosológica en la literatura mundial.
(27)

EPIDEMIOLOGIA

*1965, I. H. Krakoff reportó 203 casos de leucemias y linfomas:

- 48 pacientes (23%) con elevación de ácido úrico.
- 4 pacientes fallecieron de nefropatía por ácido úrico. (8)

1966 R. C. DeConti reportó 33 pacientes con enfermedad mieloproliferativa.

- 24 pacientes presentaron hiperuricemia y elevación de azoados.
- 15 pacientes presentaron hiperuricemia previo a quimioterapia. (9)

* 1973 a 1977 L. F. Cohen reportó 37 casos de linfoma no Hodgkin

- 14 pacientes con elevación de azoados (8 previo a su tratamiento).
- 10 pacientes presentaron hiperfosfatemia.
- 3 pacientes requirieron hemodiálisis para control de ácido úrico, potasio y fósforo.

- * 1984 J. Michael reportó 35 casos de 1972 a 1982 de LAL
 - 7 pacientes con hiperfosfatemia
 - 8 casos de oligoanuria
 - 9 casos fué necesaria la diálisis peritoneal por hiperfosfatemia.
 - 2 fallecieron por falla renal. (13)

* 1981 L. y Dirix reportó un caso de SLT en una mujer con carcinoma de células de Merkel con metástasis amplias. (11)

* 1984 Mehmet F. reportó un caso de SLT con linfoma de células T tratado con interferón. (14)

* 1986 P. Cech reportó un caso de una paciente femenina de 94 años con cáncer de mama, recibió tratamiento con esteroides y tamoxifen desarrollo SLT. (12)

* 1987 M. E. Stark reportó un caso de una paciente femenina de 53 años de edad con adenocarcinoma mamario la cual recibió quimioterapia, presentando SLT, falleciendo 72 horas después de iniciado el tratamiento. (15)

- * 1990 R. D. McCroskey revisó a 8 pacientes con LLC
- 4 pacientes fallecieron de complicación directa de SLT y pancitopenia.
- 4 pacientes fallecieron de pancitopenia. (7)

* 1990 Joseph S. reportó un caso de un paciente masculino de 19 años de edad que presentaba linfoma no Hodgkin recibiendo radioterapia e hidrocortisona por compresión medular presentando SLT.

En la práctica pediátrica diaria, los trastornos hematooncológicos han adquirido una creciente frecuencia, teniendo cada día mayor importancia. Se sabe que en los países industrializados, el cáncer es la segunda causa de muerte en los niños con enfermedad, y solamente precedida de los accidentes como causa de muerte general.

En nuestro país ocupa la cuarta causa de mortalidad entre los 4 y 14 años de edad. Esto no necesariamente significa que las neoplasias malignas vayan en aumento, sino que el control y la erradicación de padecimientos o ambos es mayor en casos infectocontagiosos, problemas perinatales, congénitos; por lo tanto la población infantil llega más fácilmente a la edad de mayor frecuencia para el desarrollo de neoplasias malignas, esto es de los tres a los diez años de edad.
(1, 2)

FISIOPATOLOGIA

El pronóstico de este tipo de padecimientos mejora a grandes pasos gracias al conocimiento de áreas específicas como la biología tumoral, inmunología, patología, epidemiología, farmacología y también por la participación multidisciplinaria de la cirugía, radioterapia y quimioterapia, mismas que han permitido un tratamiento más racional de estas enfermedades. La biología tumoral identifica las neoplasias de rápido crecimiento como la de médula ósea (leucemias agudas) y las de ciclo biológico corto (tiempo de generación), cuyo ejemplo es el linfoma de Burkitt, ya que estas poseen una rápida proliferación celular. (1,3)

En los últimos diez años, los avances de la oncoterapia han mejorado y prolongado la vida de muchos de los ataques de cáncer, sin embargo tales avances han traído consigo una nueva responsabilidad para el médico: la de tratar apropiadamente las complicaciones de las neoplasias y de la oncoterapia.

Una vez comenzado el tratamiento, el método de asistencia primaria necesita en ocasiones diagnosticar y emprender la terapéutica inicial a las complicaciones que surgen, mismas que podemos dividir en cuatro grandes grupos:

- 1.- Causas tumorales (compresión, dolor).
- 2.- Complicaciones hematológicas (anemias, neutropenia y sangrados).
- 3.- Complicaciones infecciosas (bacterias, virus, hongos y protozoarios).
- 4.- Complicaciones metabólicas (equilibrio ácido-base, trastornos electrolíticos, hiperuricemia). (1).

El presente estudio se ocupará únicamente de las causa metabólicas que se presenten en pacientes con leucemias agudas y linfomas no Hodgkin.

La ocurrencia de una marcada hiperuricemia se asocia con las leucemias y linfomas, que se ha observado por casi cien años. La radioterapia y quimioterapia pueden incrementar los niveles séricos de ácido úrico el cual es un producto final del catabolismo de las purinas en el hombre; su solubilidad es baja y cuando esta presente en altas concentraciones en sangre se puede precipitar en el tracto urinario resultando una fatal obstrucción. En el riñón en túbulo contorneado distal, la médula renal y el túbulo colector son los sitios primordiales para la precipitación de ácido úrico. Esto es lógico pues estas regiones anatómicas del nefrón representan las áreas donde existen una máxima concentración y acidificación de la orina. (5, 8, 9)

Por otro lado el fósforo es el principal anión intracelular el 80% al 90% de fósforo es filtrado por el glomérulo y reabsorbido principalmente por el túbulo proximal. Posteriormente al inicio de la quimioterapia los pacientes pueden desarrollar en forma aguda una hiperfosfatemia severa, hiperfosfaturia e hipocalcemia.

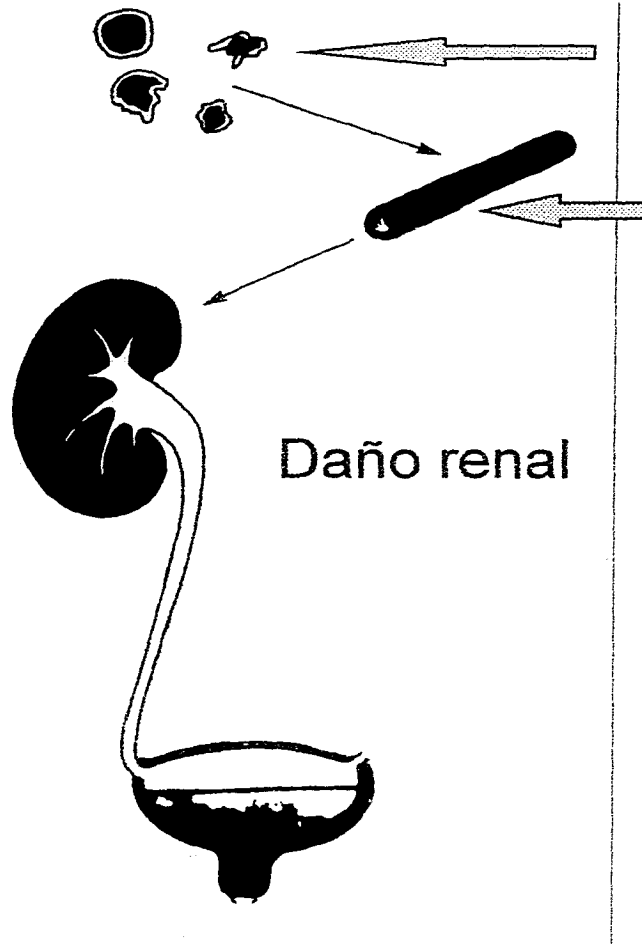
Las neoplasias son característicamente grandes o de rápido crecimiento, además de sensibles a la quimioterapia. Las células linfoblásticas contienen cuatro veces más fósforo que las células normales, lo que explicaría la elevación rápida de los fosfatos en la circulación general. La formación de fosfato de calcio puede precipitar una hipocalcemia severa. La falla renal puede ocurrir simultáneamente como efecto secundario al depósito de fosfato de calcio en el sistema colector renal.

El uso rutinario profiláctico de alcalinización de la orina en combinación con el alopurinol para prevenir la nefropatía por ácido úrico, puede disminuir la solubilidad de los fosfatos ya que el medio alcalino lo disminuye. (3, 5)

Cuando una gran masa tumoral es destruida rápidamente, las altas concentraciones de potasio intracelular son liberadas al espacio extracelular. Un 98% del potasio corporal total se encuentra intracelular, en condiciones normales los riñones responden mediante el aumento de la excreción de potasio, previniendo así la hiperpotasemia. Por lo tanto la hiperkalemia es una situación de urgencia metabólica, pues ocasiona arritmias cardíacas incluida la asistolia. (3, 4, 5)

Síndrome de Lisis Tumoral

Fisiopatología



Células tumorales

Corriente sanguínea

Liberación del contenido intracelular: Potasio, Fósforo, Purinas y Proteínas

TRATAMIENTO

El tratamiento para la prevención de este problema debe emprenderse en todos los casos de leucemias agudas y linfomas no Hodgkin, antes de emprender la quimioterapia específica independientemente de los niveles de ácido úrico, los electrolitos séricos (fósforo, calcio y potasio), pero en especial en niños con grandes cifras de leucocitos y organomegalias masivas por ataque tumoral.

El tratamiento metabólico de los niños con cáncer incluye:

1.- Alopurinol:

- 50mg vía oral tres veces por día (menores de seis años)
- 100mg vía oral tres veces por día (mayores de seis años)
- Dosis mayores 500mg/m²SC/día/ 3 veces al día.

2.- Hidratación: con 2500 a 3000ml/m²SC/día

3.- Alcalinización:

-Bicarbonato de sodio de 50 a 200meq/m²SC/día (ajustando el pH de la orina entre 7 y 8).

-Acetazolamida 5mg/kg/dosis repetida dos a tres veces al día.

4.- Vigilar cuidadosamente electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y ácido úrico, fósforo, potasio y calcio.

5.- Considerar diálisis si surge cualquiera de la siguientes situaciones:

- a) Potasio mayor de 7meq/litro.
- b) Acido úrico mayor de 10mg/100ml.
- c) Hipertensión grave que no mejora con medidas médicas.
- d) Fósforo mayor de 10mg/100ml, o con su incremento rápido (recordar que el fósforo se precipita en pH alcalino).
- e) Hipocalcemia, hiponatremia o hipomagnesia sintomática.
- f) Sobrecarga volumétrica con signos manifiestos.

Los trastornos metabólicos, fueron considerados de acuerdo a los siguientes criterios: (3, 4, 10)

- Azotemia con concentraciones séricas de creatinina mayores o iguales de 1.6mg/dl.

- Hiperuricemia con niveles de ácido úrico iguales o mayores de 8.0mg/dl.

- Hiperfosfatemia, con fósforo sérico igual o mayor de 5.5mg/dl

- Hipocalcemia, con calcio iónico sérico menor de 4 meq/lt.

- Hiperkalemia, con potasio sérico igual o mayor a 5.5meq/lt.

METODOLOGIA

CLASIFICACION DEL ESTUDIO:

- * Transversal
- * Observacional
- * Retrospectivo
- * Descriptivo

OBJETIVO:

1.- Conocer la incidencia de SLT, en pacientes con leucemias agudas y linfomas no Hodgkin en el HIES durante el período de 1987 a 1994.

2.- Conocer las características predisponentes clínicas y/o de laboratorio que presentaron los pacientes, de acuerdo a factores conocidos en otros estudios comparándolos con los presentados en nuestros pacientes.

3.- Establecer si el manejo dado para la prevención del SLT ha sido el adecuado para la prevención de falla renal secundario a los trastornos metabólicos presentados.

4.- Realizar la revisión bibliográfica de SLT.

MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron los expedientes de todos los pacientes que presentaron diagnóstico de leucemia aguda o de linfoma no Hodgkin, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en un período que abarcó de 1987 a 1994, con el propósito de identificar los que presentaron trastornos metabólicos agudos secundarios al inicio de quimioterapia o radioterapia dados por la destrucción rápida de las células neoplásicas.

CRITERIOS DE INCLUSION:

A) Todos los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin y leucemia aguda que presentaron de primera vez sin haber recibido tratamiento previo.

B) Todas las leucemias agudas con celularidad de mas de 50,000 cel/mm³, que no hubiesen recibido tratamiento previo.

C) Todos los pacientes que tuvieron controles previos al inicio de la quimioterapia o radioterapia, incluyendo los siguientes exámenes:

- biometría hemática completa.
- plaquetas.
- médula ósea con clasificación histiológica de tipo celular.
- biopsia en caso de linfomas.
- pruebas de función hepática.
- pruebas de función renal (incluyendo electrolitos séricos).
- urea.
- creatinina.
- potasio.
- ácido úrico.
- deshidrogenasa láctica (DHL)

D) Todos los pacientes que tengan controles por lo menos 48 a 72 horas posterior al inicio de tratamiento específico.

E) Todos los pacientes que recibieron en forma profiláctica hiperhidratación, alcalinización de orina, y en caso necesario el uso de alopurinol.

RESULTADOS

Se realizó la revisión de todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de leucemias agudas y linfomas no Hodgkin, que ingresaron al Hospital Infantil del Estado de Sonora durante un período que abarcó del 7 de Enero de 1987 al 18 de Abril de 1994, con la finalidad de detectar los que presentaran evidencia clínica o de laboratorio de Síndrome de Lisis Tumoral, habiendo un total de 119 pacientes con estos diagnósticos, de los cuales 101 correspondieron a leucemias agudas y 18 a linfomas no Hodgkin. (gráfica 1)

Tomamos en cuenta únicamente a los pacientes con leucemias agudas con recuento celular de $50,000\text{mm}^3$ de leucocitos, estando presente únicamente en 24 pacientes de los cuales solamente 10 pacientes tuvieron un seguimiento adecuado de laboratorio y clínico, por lo que fueron incluidos en la presente revisión.

En cuanto a la clasificación histológica de acuerdo a la FAB, 5 pacientes fueron de sexo masculino y 5 del sexo femenino. (gráfica 2A).

De los 18 pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, en 2 casos no se contó con el expediente en archivo clínico, y otros dos casos ya habían recibido tratamiento antes de haber ingresado al hospital. De los 14 pacientes restantes, 4 pacientes no tuvieron evidencia de SLT, los 10 pacientes restantes si tuvieron alteraciones que sugerían la presencia de SLT, sin embargo 4 pacientes no tenían un seguimiento adecuado por lo que fueron excluidos de la revisión. Del restante grupo de 6 pacientes, 5 correspondían al sexo masculino y uno al sexo femenino. Los pacientes se encontraban en distintos estadios, uno de ellos se encontraba en estadio I, 4 pacientes en estadio III y en estadio IV un solo paciente. (gráfica 2B)

Del total de 16 pacientes incluidos en esta revisión, 10 correspondieron al sexo masculino y 6 al sexo femenino, a los cuales se realizó la revisión del expediente clínico para verificar su evolución clínica basada en sus condiciones generales y diuresis, además de revisión de los trastornos metabólicos, que caracterizan al SLT.

Los volúmenes urinarios que presentaron nuestros pacientes durante el tratamiento fue en promedio de 51ml/m²SC/hr teniendo un franco aumento posterior al inicio de la hiperhidratación hasta de 94ml/m²SC/hr hacia el tercer día de iniciado el tratamiento. (gráfica 3)

En cuanto a los pH urinarios encontrados en nuestros pacientes al inicio fueron de 5 a 8.5 con un promedio de 7.5, posteriormente de iniciada la alcalinización de la orina y uso de acetazolamida se encontraron entre 7 a 8.5, con una media de 7.5. (gráfica 4)

El comportamiento metabólico de los pacientes mostró que la alteración más frecuentemente encontrada es la hipocalcemia, observada en 10 pacientes (62.3%), en un caso no hubo control de calcio. (gráfica 5)

La hiperfosfatemia estuvo presente en un caso, permaneciendo en 5 casos (31.25%), con valores normales y en 10 casos (62.5%) no se tuvo ninguna muestra. (gráfica 6)

La hiperkalemia se presentó en 6 casos (37.5%), la urea permaneció normal en 8 casos (59%), elevado en 7 casos (43.75%) y en un caso no hubo control (6.25%). La creatinina sérica en 10 casos permaneció normal (62.5%), en los restantes 6 casos se encontró elevado (37.5%).

Los niveles séricos de urea se elevaron en 7 casos (43.75%) presentando una normalización a los 4 días en promedio.(gráfica 8)

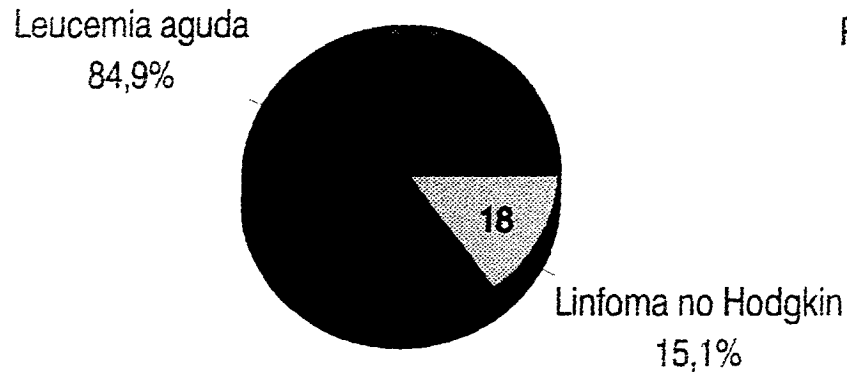
La presencia de hiperuricemia fue de 6 casos (37.5%); la normalización se presentó en 4 días (gráfica 9)

La evolución de los pacientes fue favorable presentando normalización de los trastornos metabólicos a los 4 días de tratamiento médico, en ningún caso fue necesaria la diálisis peritoneal, y solamente se presentaron dos defunciones, no teniendo relación directa con el SLT; en un caso secundario a sangrado por plaquetopenia y en el segundo caso por septicemia y sus complicaciones.

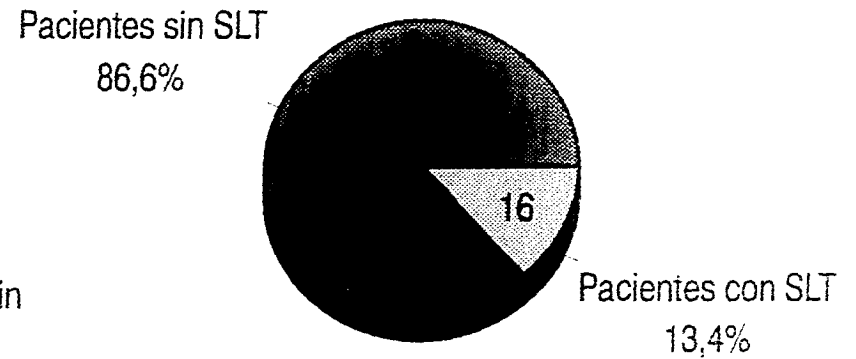
Dentro de los factores de riesgo presentados en nuestros pacientes reconocidos en la literatura mundial, se presentaron la celularidad elevada entre 62 000 a 1,020,000mm³ de leucocitos, con una media de 160 000mm³ de leucocitos en los casos de Leucemias Agudas.

En cuanto a los linfomas no Hodgkin, un paciente se encontró en estadio I, y 5 pacientes en estadio III y IV; los niveles séricos previo al tratamiento de DHL, se encontraron entre 406 a 7210 UI, estando elevados en 10 casos, los restantes 6 casos no tuvieron determinación sérica de ésta.

Síndrome de Lisis Tumoral

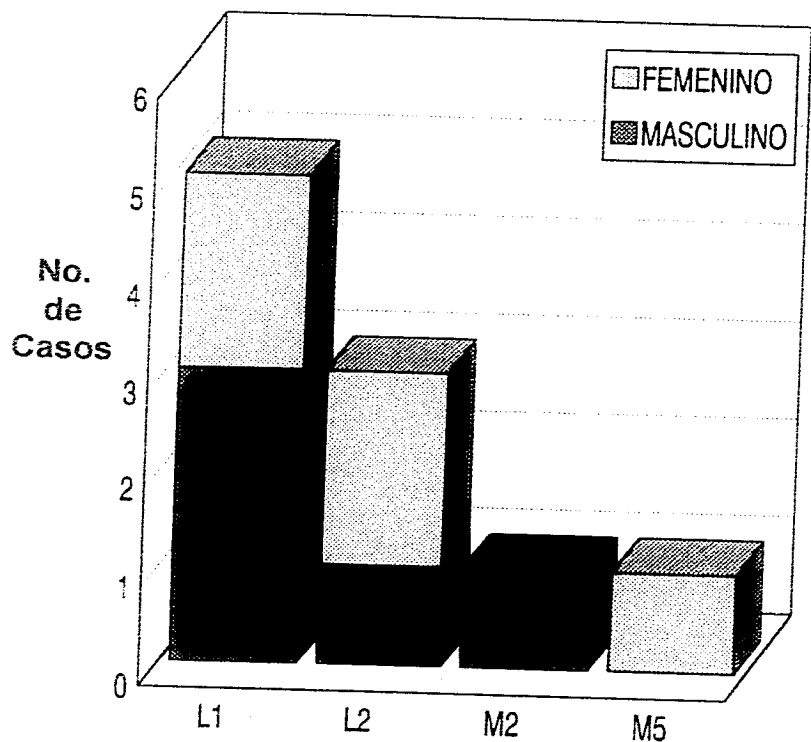


PACIENTES CON LEUCEMIA Y
LINFOMA NO HODGKIN EN EL
H.I.E.S.

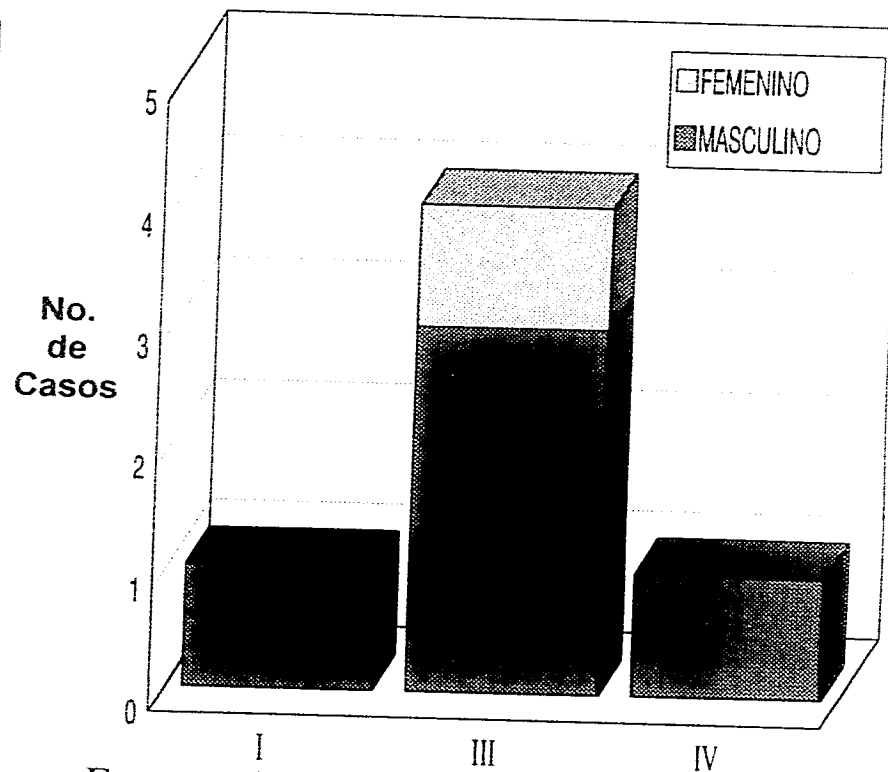


PACIENTES CON PRESENCIA DE
S.L.T.

Síndrome de Lisis Tumoral



Frecuencia de slt en pacientes con leucemia aguda, por tipo histológico

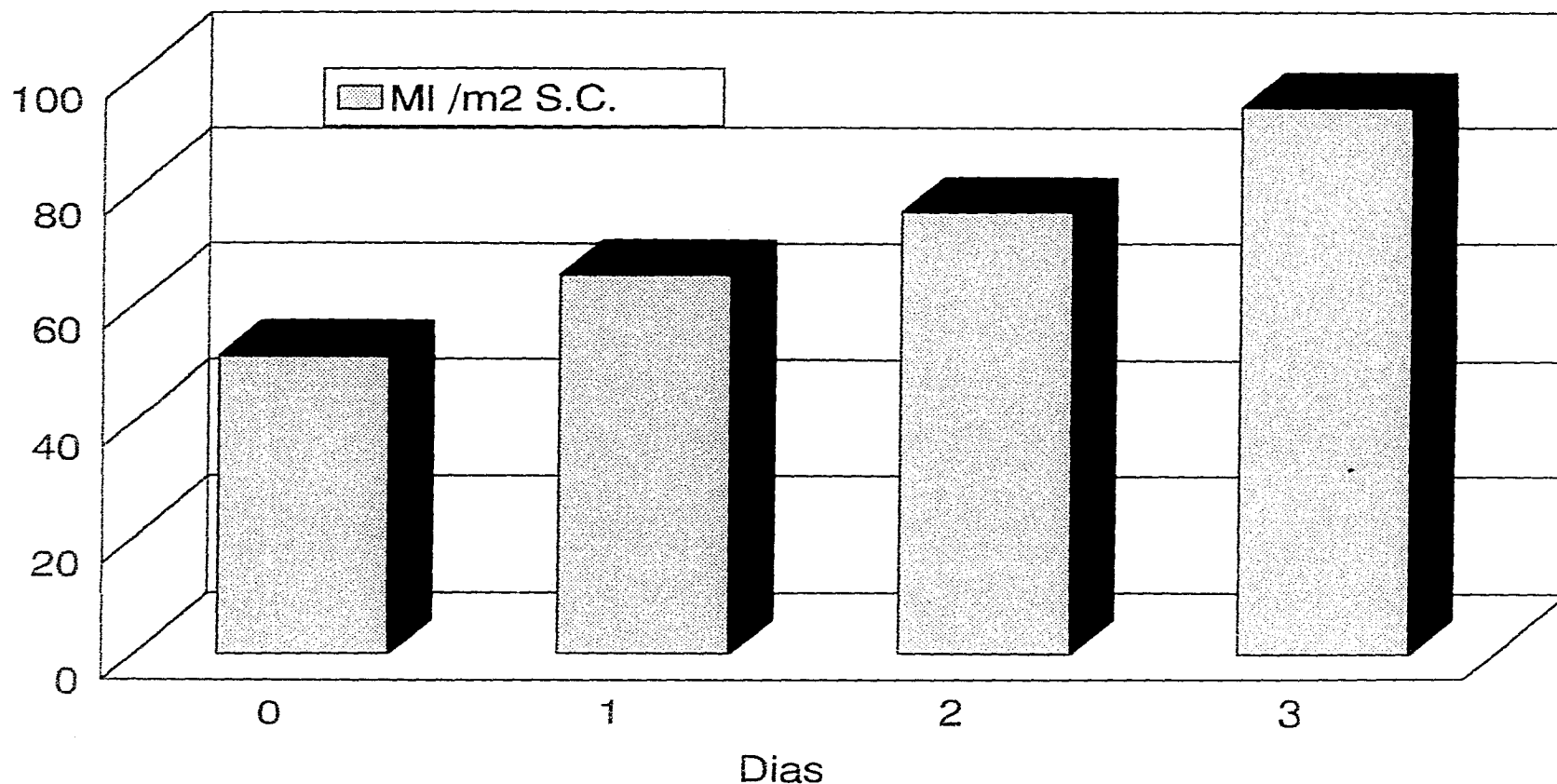


Frecuencia de slt en pacientes con linfoma no hodgkin, de acuerdo a su estadio

Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística H.I.E.S.

Síndrome de Lisis Tumoral

Promedio de diuresis horaria, durante el tratamiento



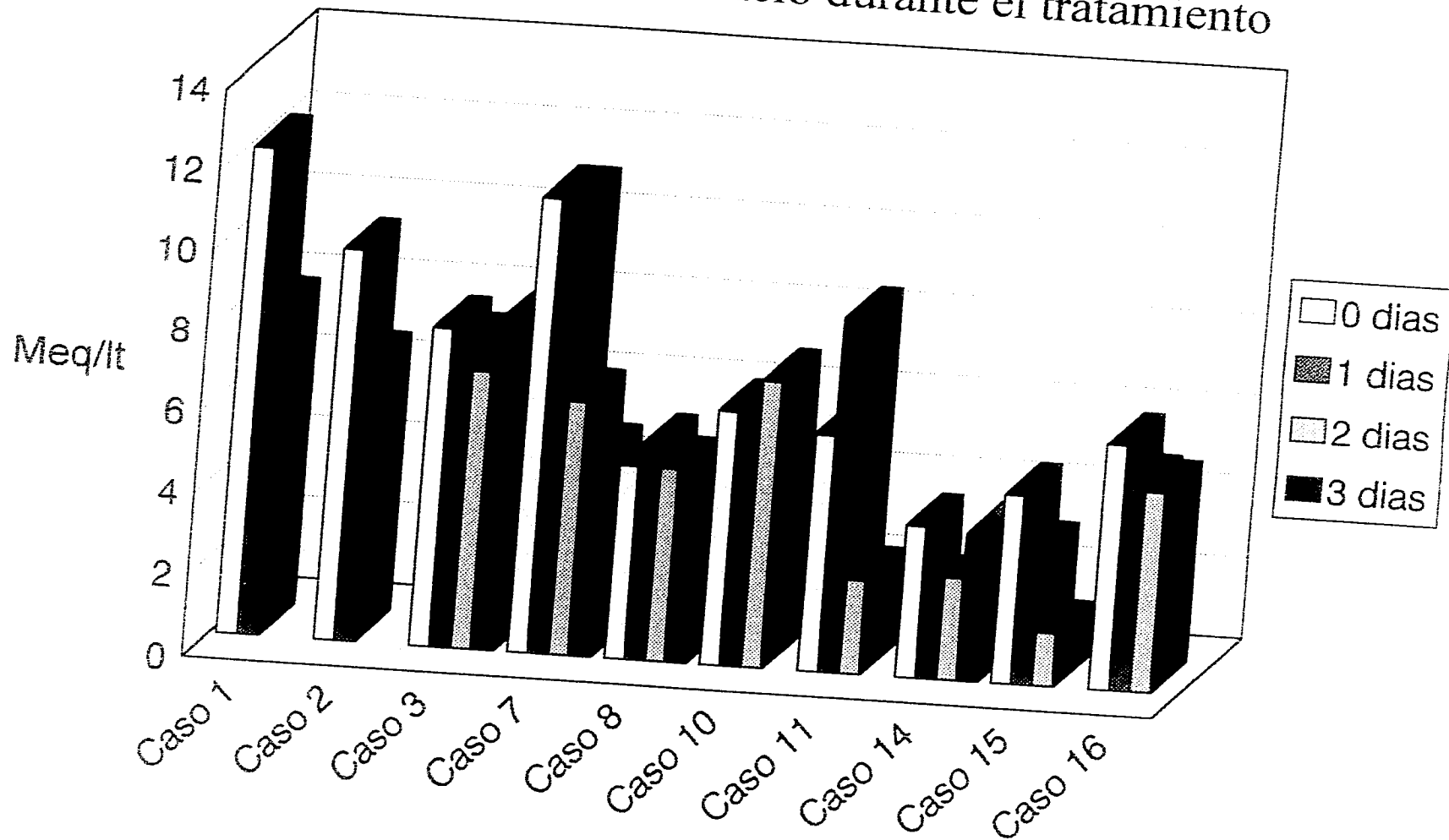
Síndrome de Lisis Tumoral

ALCALINIZACION DE LA ORINA EN PACIENTES DURANTE EL TRATAMIENTO

DIAS	1	2	3
pH	5 - 8.5	7 - 8.5	7 - 8
urinario	7.5	7.5	7.5

Síndrome de Lisis Tumoral

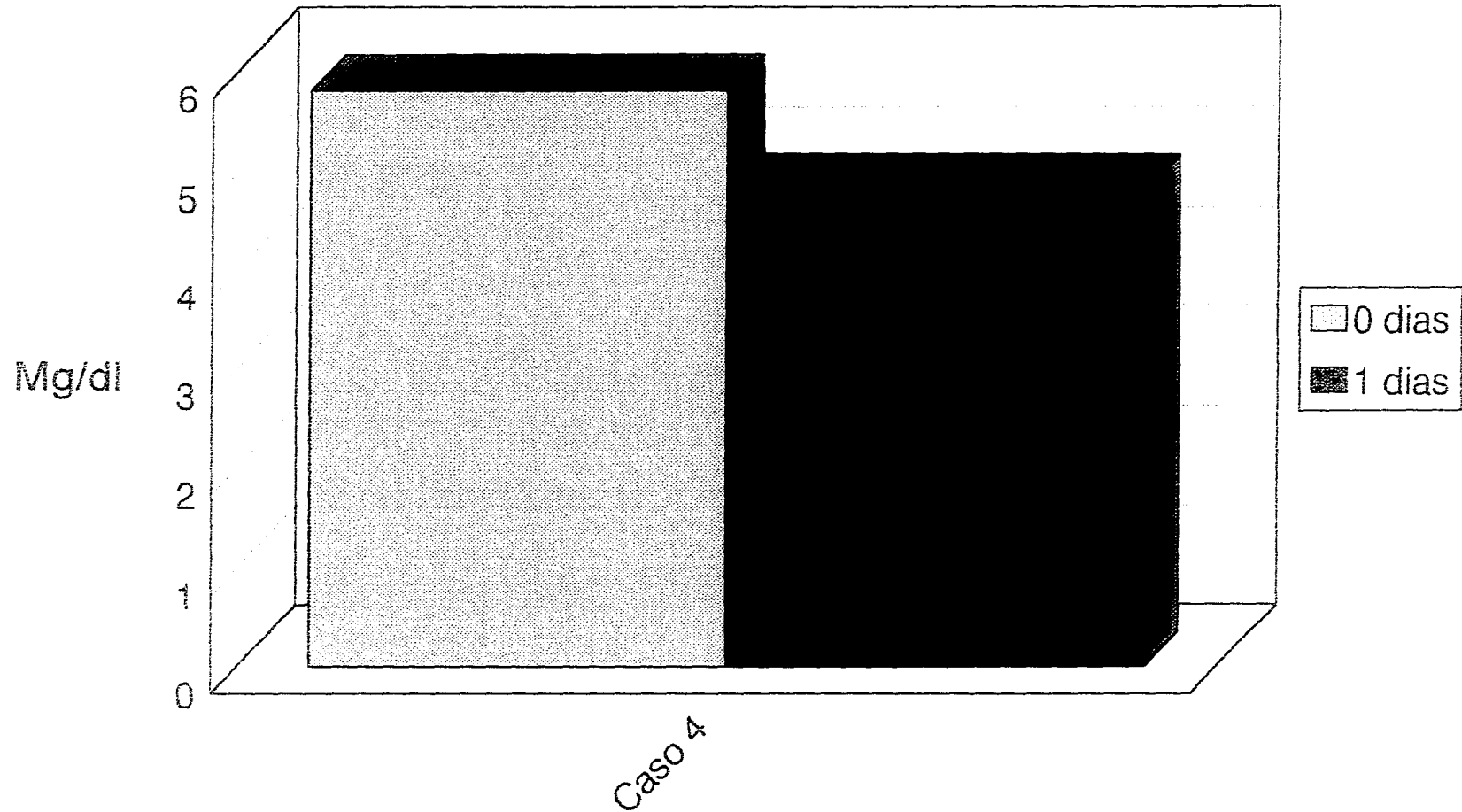
Niveles séricos de calcio durante el tratamiento



Fuente: Archivo Clínico y Bioestadística H.I.E.S.

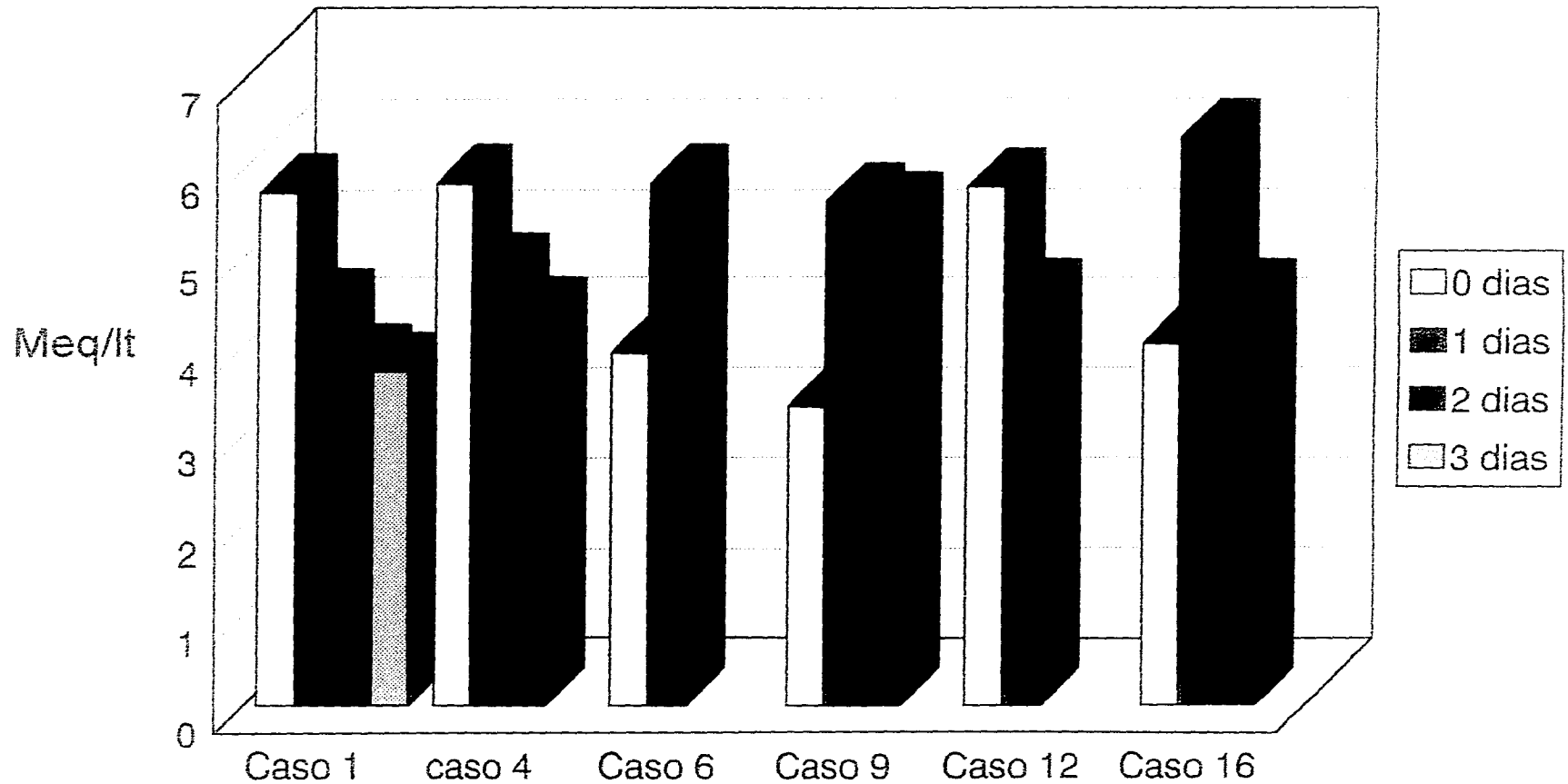
Síndrome de Lisis Tumoral

Niveles séricos de fósforo durante el tratamiento



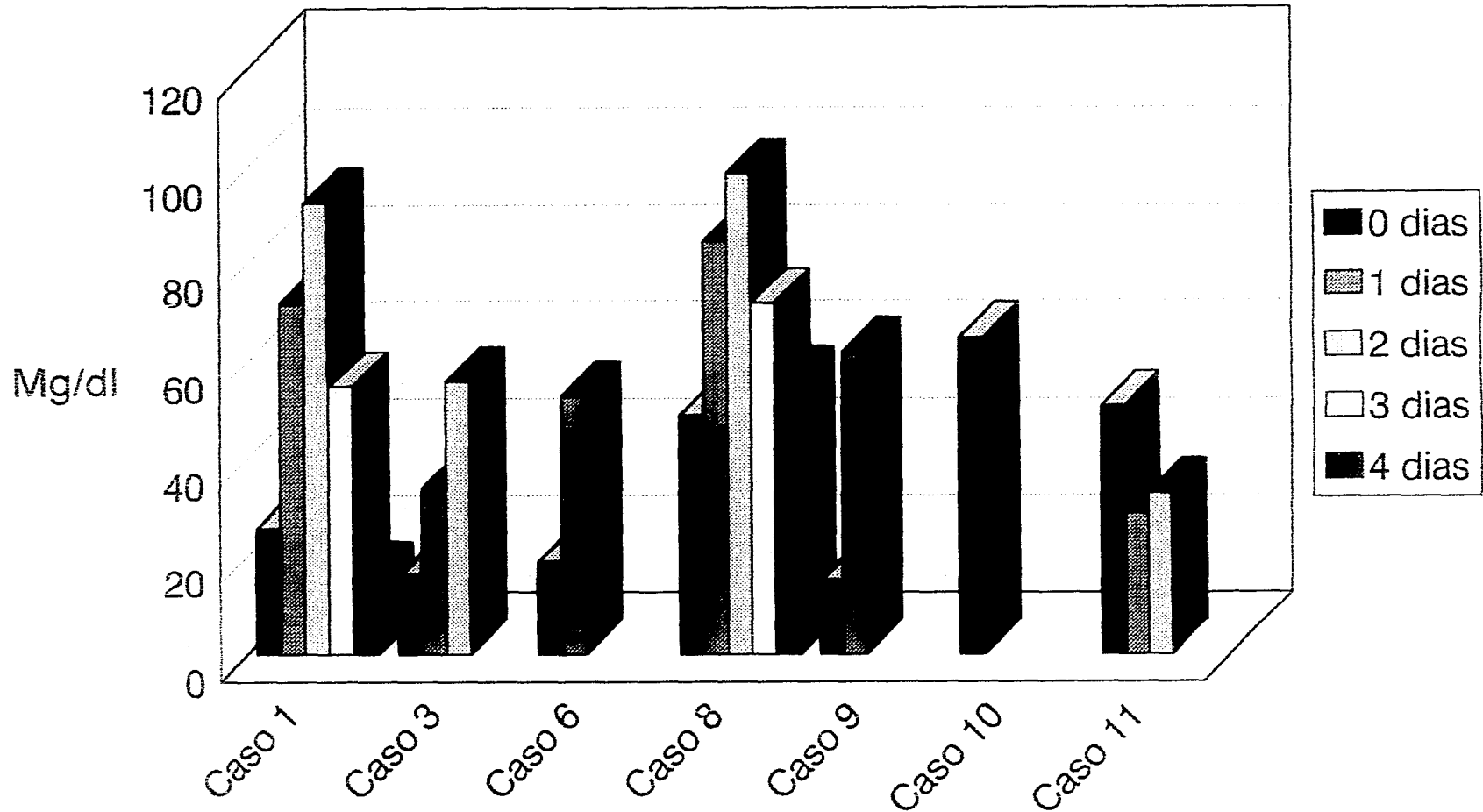
Síndrome de Lisis Tumoral

Niveles séricos de potasio durante el tratamiento



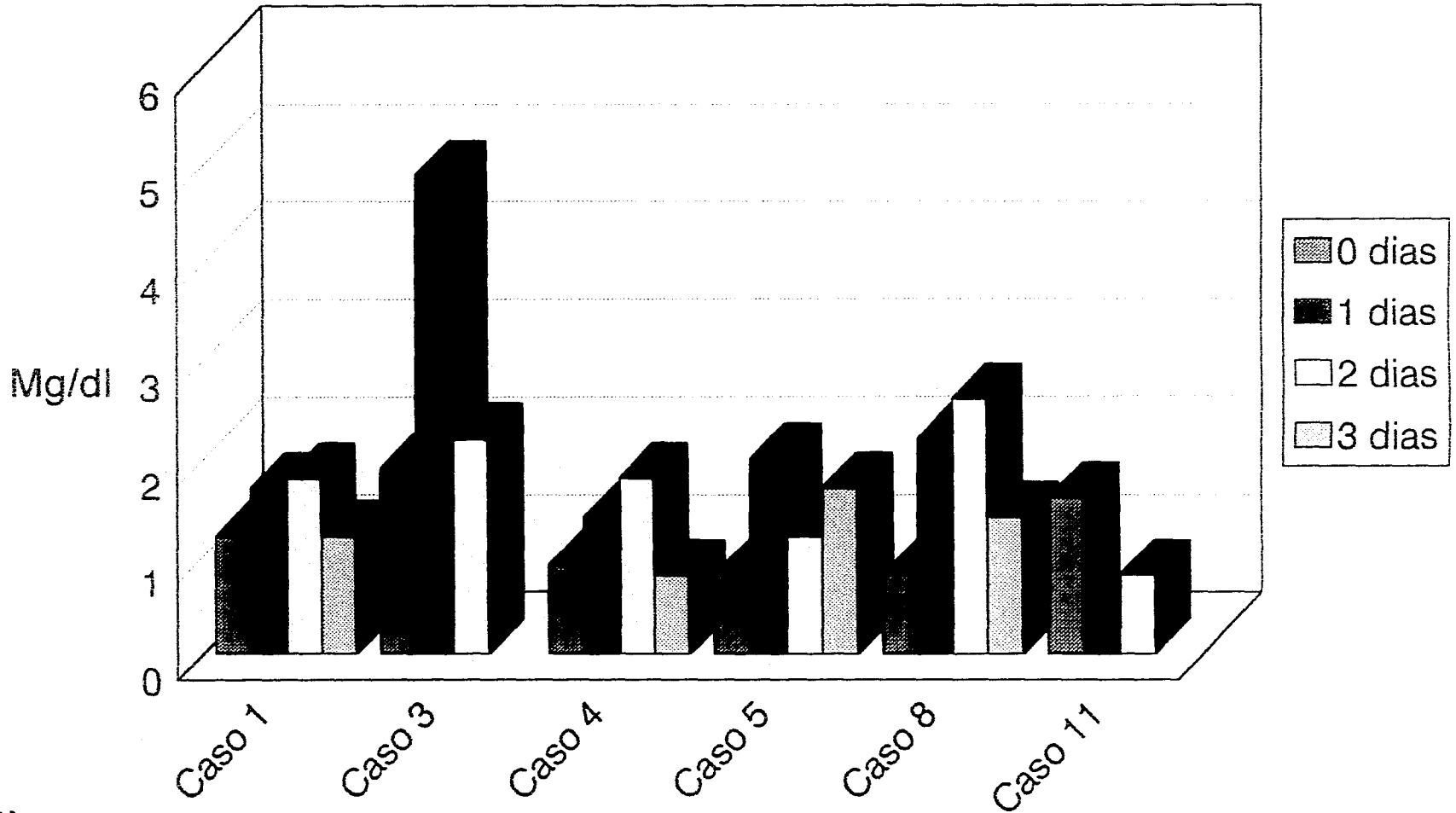
Síndrome de Lisis Tumoral

Niveles séricos de urea durante el tratamiento



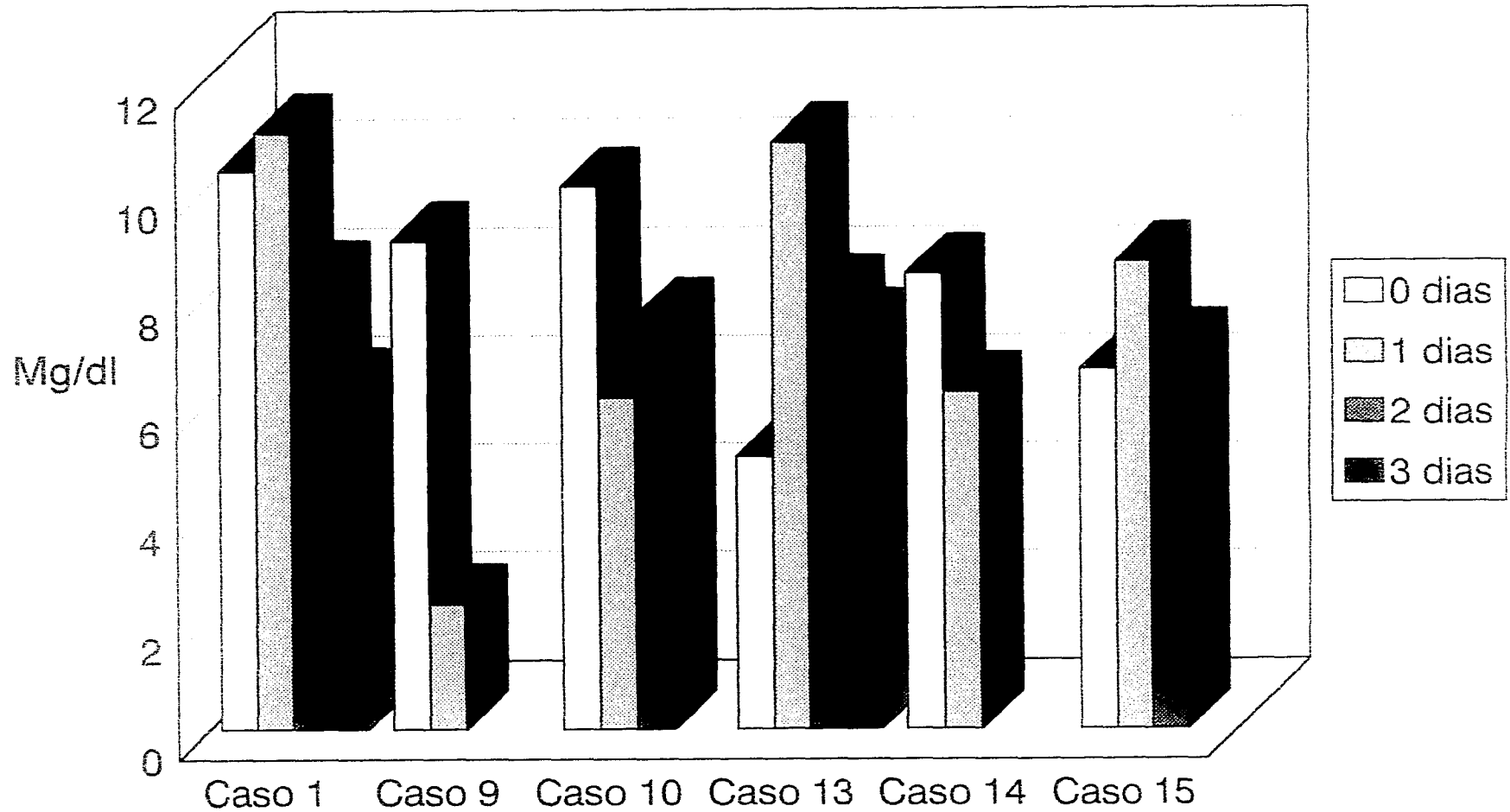
Síndrome de Lisis Tumoral

Niveles séricos de cratinina durante el tratamiento



Síndrome de Lisis Tumoral

Niveles séricos de ácido úrico durante el tratamiento



Síndrome de Lisis Tumoral

Pacientes con alteración metabólica

Nivel serico	Acido úrico		Potasio		Fosforo		Calcio		Urea		Creatinina	
	Nb. de casos	Porcentaje	Nb. de casos	Porcentaje	Nb. de casos	Porcentaje	Nb. de casos	Porcentaje	Nb. de casos	Porcentaje	Nb. de casos	Porcentaje
Disminuido							10	62,5				
Normal	10	62,5	10	62,5	5	31,25	6	37,5	8	50	10	62,5
Aumentado	6	37,5	6	37,5	1	6,25			7	43,75	6	37,5
Sin control					10	62,5			1	6,25		

Síndrome de Lisis Tumoral

Revisión de distintas series

Referencia	No. de casos	Edad promedio	Diagnóstico	Ac. úrico	Potasio	Fósforo	Calcio	Urea	Creatinina	Tratamiento empleado
Irwin Krakott	2 (4%) 48 casos	13 años	L.A.L	2	?	?	?	?	?	V, P
Ronald DeConti	3 (9.1%) 33 casos	7 años	L.A.L/Linf.	3	?	?	?	?	?	C.A, 6 M R
Jean Boles	1 1 caso	15 años	L.A.L.	1	1	1	1	1	0	V, C,CA
José F. Lobo	4 (8%) 48 casos	4 años	Linf. no H.	3	0	3	1	1	2	A, V, C,P
HIES	16(13.45) 118 casos	8 años	L.A.L./Linf.	6	6	1	10	7	6	V, C P, AL LA

V = Vincristina P = Prednisona C.A. = Arabinosido 6 M = Mercaptopurina
 R = Radioterapia C = Ciclofosfamida A = Adriamicina Al = Alexan LA = Asparginasa

DISCUSION

Los problemas hematooncológicos han tenido una evolución en su pronóstico y tratamiento, por tal motivo los problemas que derivan de la oncoterapia, han tenido cada vez mayor importancia en la práctica clínica. (1, 4, 21)

Las primeras observaciones hechas por Virchowh, acerca de la muerte de los pacientes que recibían tratamiento con quimioterapia, además de los avances hechos por Goodman y Gilman, sobre la respuesta al tratamiento con quimioterapia al presentarse muerte sin causa aparente, sirviendo como referencia para iniciar los estudios de los trastornos que se presentan al inicio del tratamiento oncoterapeutico (21, 27)

Se han realizado diversos estudios posteriormente a estas observaciones iniciales encontrándose que la causa de muerte en estos pacientes era debido a trastornos metabólicos que se presentaban secundariamente a la quimioterapia, estando la elevación de ácido úrico como la primer alteración descrita, encontrando que esta propiciaba su precipitación a nivel renal con la consecuente obstrucción y falla renal haciéndose ensayos clínicos en el tratamiento de esta alteración con alopurinol, teniendo excelentes resultados iniciales (4, 8, 8, 26)

Posteriormente se fueron realizando diversos estudios en los cuales se encontraban otras alteraciones metabólicas secundarias al tratamiento con quimioterapia y radioterapia al ser liberado el contenido intracelular al torrente sanguíneo; en forma característica: hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia, y en forma secundaria trastornos del ritmo cardíaco o daño renal. (3, 4, 5, 8, 9, 13, 19, 20, 24)

De aquí deriva la importancia de que el oncólogo pediatra, el pediatra, personal de enfermería, y personal paramédico que este en contacto con los pacientes que reciben oncoterapia con riesgo de presentar SLT, deben tener en mente su prevención, detección oportuna y tratamiento. (1, 8, 9)

La frecuencia de esta alteración ha sido reportada en diversas series, así tenemos que en 1965 Irwin y cols., realizaron observaciones en 203 pacientes en el Memorial and James Hospital, en un período de 5 años, encontraron que 48 pacientes presentaban elevación de ácido úrico (23.6%), de estos solamente dos pacientes se encontraban en edad pediátrica con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica; de igual manera en 1966 R.C. DeConti encontró 33 casos con enfermedad mieloproliferativa, todos presentaron elevación de ácido úrico, recibiendo manejo con alopurinol observando disminución de los niveles séricos; de estos 3 pacientes se encontraron entre 3 y 4 años de edad. (9, 10)

En 1982 J. F. Lobos, reportó 4 casos de SLT, en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en estadio III y IV de un total de 32 casos revisados (12.5%), en el Hospital del Niño en Costa Rica. Posteriormente en 1984, J. M. Boles y cols., reportaron el caso de un paciente de 15 años de edad con leucemia aguda linfoblástica que presentó SLT secundario a la quimioterapia (13).

En nuestra revisión encontramos que en un período de 8 años hubo 119 ingresos con diagnóstico de leucemia aguda y linfoma no Hodgkin, de los cuales solo 16 reunían los criterios de inclusión (13.4%). La alteración metabólica más frecuente encontrada fue la hipocalcemia en 10 casos (26.3%) en comparación con lo reportado con J. F. Lobo presentando esta alteración en uno de sus casos (25%). J. M. Boles realizó el reporte de un paciente de 15 años con leucemia aguda linfoblástica que presentó hipocalcemia.

En relación a los niveles séricos de fósforo, en nuestro estudio, encontramos solamente un paciente con elevación de fósforo (6.25%), esto debido a que 10 pacientes no contaban con un control adecuado de fósforo sérico (62.5%) y 5 pacientes no tenían alteración de este ion (31.5%); En el estudio de J. F. Lobo observó 3 pacientes (75%) con hiperfosfatemia. Las concentraciones de potasio sérico se encontraron elevadas en 6 casos (37.5%), mientras que J. F. Lobo no encontró esta alteración en sus pacientes; el reporte de J. M. Boles no encontró tampoco esta alteración en su paciente.

En nuestro estudio los niveles de ácido úrico se encontraron elevados en 6 casos (37.5%); otros reportes hechos por Irwin y cols, observaron elevación en todos los pacientes reportados, de estos solamente 2 casos se encontraban en edad pediátrica (4%); otro reporte más realizado por R. C. DeConti, reportó solamente 4 casos de elevación de ácido úrico en pacientes en edad pediátrica (12%), así mismo el paciente reportado por J. M. Boles también presentó esta alteración; en el reporte realizado por J. F. Lobo del total de sus pacientes, 3 presentaron (75%) hiperuricemia.

La retención de azoados se presentó en nuestro estudio en 7 casos (43.7%) para la urea y 6 casos (37.5%) para la creatinina. Por su parte J. M. Boles reportó que su paciente tuvo elevación de urea no así el de la creatinina; en otro estudio hecho por J. F. Lobo, encontró que del total de 4 pacientes reportados uno tuvo elevación de urea (25%), en relación a la creatinina se presentó en dos casos (50%).

Dentro de las causas de defunción I. H. Krakoff, refiere que de sus 48 pacientes que presentaron elevación de ácido úrico, hubo 4 defunciones (8.3%) por nefropatía obstructiva; mientras que R. C. DeConti su serie de 33 pacientes estudiados tuvo una sobrevivencia del 100%. J.F. Lobo tiene una mortalidad de 3 pacientes de un total de 4 pacientes incluidos en su revisión (75%), siendo elevada en relación a los otros estudios reportados.

Nosotros encontramos que todos los pacientes tuvieron una evolución adecuada y no presentaron complicaciones, solamente encontramos dos defunciones por otras causas ajenas a los trastornos metabólicos. Todos nuestros pacientes tuvieron un incremento de la diuresis horaria secundariamente al uso de hiperhidratación y acetazolamida que fue de un 51ml/m²SC/día a 93ml/m²SC/día, además los pH urinarios se mantuvieron entre 7 y 8 durante el tratamiento.

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Los factores de riesgo conocidos para la presencia de SLT, se reportaron en el estudio de J.M. Boles que su paciente presentaba recuento celular de $32 \times 10^9/\text{mm}^3\text{Lt.}$, con niveles séricos de DHL de 1200, mientras que I. Krakoff en sus dos pacientes pediátricos con Leucemia Aguda reportados presentaban 258,000 y 900,000 mm^3/l de leucocitos respectivamente, en el estudio de J.F. Lobo sus pacientes con linfoma no Hodgkin se encontraban en estadio III y IV, además todos presentaban elevación de los niveles de DHL (más de 2000U).

En nuestra serie encontramos que la cuenta leucocitaria en caso de leucemias se encontró entre 62,000 a $1' 020,000\text{mm}^3/\text{l}$, con una media de $160,000\text{mm}^3/\text{l}$. Los estadios de los pacientes estudiados con linfoma no Hodgkin se reportó que 5 pacientes en estadio III y IV, aunque es de llamar la atención que uno de los pacientes se encontraba en estadio I ya que este también presentó evidencia de SLT, siendo la hiperkalemia la alteración encontrada en este paciente.

En cuanto a los niveles de DHL, 11 pacientes presentaban elevación de los niveles séricos, mientras que el restante grupo de 5 pacientes no contaban con su determinación.

CONCLUSIONES

En conclusión podemos decir que la presencia de SLT en nuestra revisión es similar a la reportada en otros estudios (13.4%), además dentro de los factores de riesgo que se refieren en la literatura mundial, para la presencia de Síndrome de Lisis Tumoral estuvieron presentes en todos nuestros pacientes por lo que podemos decir que el paciente con recuento celular elevado en caso de leucemia aguda y de estadio III y IV; en caso de linfoma no Hodgkin, con elevación de DHL, nos debe hacer pensar en el riesgo elevado de que se presenten alteraciones metabólicas y posible falla renal.

Aunque en nuestra revisión un paciente se encontraba en estadio I de linfoma no Hodgkin, de ninguna manera tiene representatividad ya que no es lo habitual, pero en todo aquel paciente que va a presentar lisis tumoral rápida podemos tomar en cuenta el SLT para un tratamiento oportuno.

La elevación de DHL es otro factor que debe ser tomado en cuenta antes del inicio de la oncoterapia, ya que se encontró elevada en todos los pacientes que presentaron SLT.

Por último el tratamiento utilizado a base de hiperhidratación, acetazolamida, bicarbonato de sodio y alopurinol en caso necesario tuvo una influencia directa sobre la evolución satisfactoria en nuestros pacientes ya que a pesar de haber presentado alteraciones metabólicas previas al tratamiento y durante el tratamiento, todos evolucionaron con la corrección de esta por lo que es necesario que se continúe con el mismo manejo ya aceptado en forma general para estos pacientes de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- ABDALA L., **Tratado de Medicina Interna**, Ed. Interamericana, 10 ed. 1992.
- 2.- NELSON W.E., **Tratado de Pediatría Médica**, Ed. Interamericana, 12 ed., 1995.
- 3.- LAWRENCE. F. C. et. al, **Acute Tumor Lysis Syndrome**, The American Journal of Medicine, 1980, vol. 68, pp 486-491.
- 4.- ALLEGRETTA G.I., **Consecuencias Metabólicas y Volumétricas del cáncer y la oncoterapia**, Clínicas Pediátricas de Norteamérica, 1985, vol. 3, pp 633- 643.
- 5.- JOHN W., **Oncologic Emergencies**, Ed. Grune Stratton, 1981, pp 215- 239.
- 6.- SPARANO J. et. al., **Increasing, Recognition, of Corticosteroid-Induced Tumor Lysis Syndrome in Non Hodgkin's Lymphoma**, Cáncer, 1990, vol. 65, pp 1072- 1073.

7.- McCROSKEY R.D., et. al., **Acute Tumor Lysis Syndrome and Treatment Response in Patients Treated for Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia with Short-Course, High-Dose Cytosine Arabinoside, Cisplatin, and Etoposide**, *Cancer*, 1990, vol. 66, pp 246-250.

8.- KRAKOFF I. H. **Prevention of Hyperuricemia in Leukemia and Lymphoma**, *JAMA*, 1965, vol 193, pp 89-94.

9.- DeConti R. C., CALACRESI P., **Use of Allopurinol for Prevention and Control of Hyperuricemia, in Patients with Neoplastic Disease**, *New England Journal Medicine*, 1966, vol 274, pp 481- 486.

10.- HARRIET LANE, **Manual de Pediatría Hospitalaria**, 10a ed., Mc Graw Hill, 1992.

11.- DIRIX LY., et. al., **Tumor Lysis Syndrome in Patients with Metastatic Merkel Cell Carcinoma**, *Cancer*, 1991, vol. 67, pp 2207-2210.

12.- PETER C., **Tumor Lysis Syndrome After Tamoxifen Flare**, *New England Journal Medicine*, 1986, vol. 315, pp 263- 264.

13.- BOLES M. J., **Acute Renal Failure Caused by Extreme Hiperphosphatemia After Chemoterapy of an Acute Lymphoblastic Leukemia**, *Cáncer*, 1984, vol. 53, pp. 2425- 2429.

14.- FER M.F.,et. al. **Atypical Tumor Lysis Syndrome in Patients with T CellLymphoma Treated with Recombinant Leukocyte Interferon**, *The American Journal of Medicine*, 1984, vol. 77, PP953-956.

15.- STARK M.E., et. al., **Fatal Acute Tumor Lysis Syndrome with Metastatic Breast Carcinoma**, *Cáncer*, 1987, vol. 60, pp 762- 764.

16.- GONZALEZ CH., **Acute Tumor Lysis Syndrome in Patients with Chronic Mielogenous Leukemia in Blast Crisis: Role of High dose Ara- C, Bone Morrow transplantet**, 1990, vol. 6 pp. 281- 286.

17.- SIMMONS ED., **AcuteTumor Lysis Syndrome After Intrathecal Methotrexate Administrations**, 1991, vol. 15, pp 2062- 2065.

18.- SMITH RA., **Acute Tumor Lysis Syndrome in Prolymphocytic Leukemia**, *AJ of Medicine*, 1990, vol. 88, pp 547- 548.

13.- BOLES M. J., **Acute Renal Failure Caused by Extreme Hiperphosphatemia After Chemoterapy of an Acute Lymphoblastic Leukemia**, *Cáncer*, 1984, vol. 53, pp. 2425- 2429.

14.- FER M.F.,et. al. **Atypical Tumor Lysis Syndrome in Patients with T CellLymphoma Treated with Recombinant Leukocyte Interferon**, *The American Journal of Medicine*, 1984, vol. 77, PP953-956.

15.- STARK M.E., et. al., **Fatal Acute Tumor Lysis Syndrome with Metastatic Breast Carcinoma**, *Cáncer*, 1987, vol. 60, pp 762- 764.

16.- GONZALEZ CH., **Acute Tumor Lysis Syndrome in Patients with Chronic Mielogenous Leukemia in Blast Crisis: Role of High dose Ara- C, Bone Morrow transplantet**, 1990, vol. 6 pp. 281- 286.

17.- SIMMONS ED., **AcuteTumor Lysis Syndrome After Intrathecal Methotrexate Administrations**, 1991, vol. 15, pp 2062- 2065.

18.- SMITH RA., **Acute Tumor Lysis Syndrome in Prolymphocytic Leukemia**, *AJ of Medicine*, 1990, vol. 88, pp 547- 548.

19.- RAMIREZ M., **Increasing Recognition of Corticosteriod Induced Tumor Lysis Syndrome in Non-Hodgkin's Lymphona**, **Cáncer**, 1990, vol. 65, pp 1072- 1073.

20.- LOBO. J. F., **Lisis Tumoral Aguda**, **Bol. Medico Hop. Infantil de México**, 1982, vol. 32, pp 215-220.

21.- WATARU W.S. **Clinical Pediatric Oncology**, Ed. The C.U. Mosby Company, 3 ed, 1984, pp 342- 341.

22.- DROZ. J.P., **Handbook of Chemotherapy in Clinical Oncology**, Ed. F. I. I. S., 1988, pp. 558- 568.

23.- RUBIN P., **Clinical Oncology**, Ed. American Cáncer Society, 6 ed., 1983, pp. 520- 521.

24.- PIZZO, P. A., **Principles and Practice of Pediatric Oncology** Ed. JB Lippincott Company, 2 ed., 1993, pp. 561- 562.

25.- DeVITA V.T., **CANCER: Principles and Practice of Oncology**, Ed. Lippincott Company, 3 ed., 1985, pp. 1995- 1997.