



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO**

**TITULO DE TESIS:**

Medidas preventivas y terapéuticas para el Síndrome de Lisis Tumoral en pacientes con Leucemias Agudas, Leucemia mieloide crónica y linfoma No Hodgkin de Células grandes que reciben tratamiento con quimioterapia.

**PRESENTA:**

**MA. GUADALUPE DELGADO ESTÉVEZ.**

Para obtener título en la especialidad en MEDICINA INTERNA.

**ASESOR DE TESIS:** Dr. Jorge Cruz Rico.

México, D.F. a 29 de mayo del 2014.



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.

## DEDICATORIAS.

Dedico éste trabajo a mis hijos Karla Getzemaní y Carlos Alberto Castillo Delgado, a ellos que además de ser mi motor, representan mi reserva idónea para lograr los objetivos que aún faltan por cumplirse después de un destino complicado. Para ellos principalmente, que han aguantado mi ausencia, y que a pesar de ser pequeños, me han ofrecido el más grande apoyo para poder lograr éste objetivo.

A mis padres Lucía y Sergio, hermanos, sobrinos y sin olvidar a mi abuelita Victoria (ejemplo de lucha y fortaleza), que juntos son el pilar humano más sólido que me ha permitido continuar en éste camino, y por enseñarme que todo se puede lograr con esfuerzos.

## AGRADECIMIENTOS.

A Dios, porque nunca perdí la esperanza y por darme una segunda oportunidad para cumplir lo que aún está pendiente a pesar todas las adversidades.

Sin duda alguna, mi mayor agradecimiento al Dr. Jorge Cruz Rico, Jefe del Servicio de Hematología del Hospital Juárez de México, por su asesoría, por apoyarme y creer en mi para poder concluir éste objetivo, pero sobre todo por su tolerancia y por compartir parte de sus conocimientos tanto durante mi rotación por el servicio de Hematología como durante el desarrollo del presente trabajo.

Al Dr. José Manuel Conde Mercado Titular del Posgrado de la Especialidad Medicina Interna del Hospital Juárez de México, ejemplo de responsabilidad y dedicación a la atención médica, por compartir sus conocimientos; y sin olvidar al resto de Médicos adscritos al servicio de Medicina Interna quienes todos aportaron también parte de sus conocimientos.

---

Dr. Carlos Viveros Contreras  
Titular de la Unidad de Enseñanza  
Hospital Juárez de México

---

Dr. José Manuel Conde Mercado  
Profesor Titular del Curso de Especialidad en Medicina Interna  
Hospital Juárez de México

---

Dr. Jorge Cruz Rico  
Jefe del Servicio de Hematología  
Hospital Juárez de México  
Asesor de Tesis

Registro en la Dirección de Investigación del Hospital Juárez de México: HJM 2302/14-R.

## TESIS

### **TITULO.**

Medidas preventivas y terapéuticas para el Síndrome de Lisis Tumoral en pacientes con Leucemias agudas, leucemia mieloide crónica y linfoma No Hodgkin de Células grandes que recibe tratamiento con quimioterapia.

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE.**

Dr. Jorge Cruz Rico Jefe del Servicio de Hematología del Hospital Juárez de México.

### **TESISTA.**

Ma. Guadalupe Delgado Estévez.

### **CO-INVESTIGADORES.**

No hay

### **SERVICIOS PARTICIPANTES.**

Servicio de Hematología del Hospital Juárez de México.

### **RESUMEN.**

El presente trabajo permitirá identificar cuáles son las medidas preventivas y terapéuticas más importantes para el manejo del Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) en pacientes del Servicio de Hematología del Hospital Juárez de México con enfermedades onco-hematológicas principalmente Leucemias agudas como Leucemia linfoblástica aguda (LLA), Leucemia Mieloide Aguda (LMA), Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Linfomas Linfoblásticos y Linfomas No Hodgkin de Células Grandes que reciben Tratamiento con quimioterapia, tomando en cuenta edad del paciente, antecedentes de daño renal, tipo de enfermedad onco-hematológica, tipo de tratamiento citorreductor empleado; valorando indicadores diagnósticos clínicos, bioquímicos y de estudios complementarios antes, durante y posterior al empleo de quimioterapia. El objetivo de la presente revisión es proporcionar herramientas diagnósticas y terapéuticas que le permitan al médico reconocer la población en riesgo de desarrollar el SLT.

## **MARCO TEORICO: SÍNDROME DE LISIS TUMORAL.**

### **RESUMEN.**

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una urgencia oncológica, potencialmente letal, provocado por la liberación masiva y súbita de productos intracelulares a la circulación sistémica, lo que trae como consecuencia saturación de la capacidad renal de eliminación. Es el resultado de la lisis celular de neoplasias malignas hematológicas y algunos tumores sólidos de alta replicación, tras el inicio de tratamiento citorreductor, agravándose luego de iniciada la quimioterapia. Las anormalidades metabólicas más frecuentes son hiperuricemia, hiperfosfatemia, hipercalcemia e hipocalcemia, con riesgo potencial de falla renal y muerte. Dado que el SLT presenta una alta mortalidad, es muy importante reconocer su presencia y estratificar a los pacientes en una categoría de riesgo que traduce la probabilidad de su aparición espontánea o inducida por el tratamiento citorreductor. Una adecuada intervención terapéutica implica la rápida admisión a unidad de cuidados intensivos, hidratación intravenosa, alcalinización de la orina, diuréticos, hipouricemiantes y el empleo de técnicas de reemplazo renal. El objetivo de la presente revisión es proporcionar herramientas diagnósticas y terapéuticas que le permitan al médico reconocer la población de riesgo de desarrollar éste síndrome, así como establecer una adecuada estrategia terapéutica y profiláctica.

Palabras claves: Lisis tumoral, fallo renal aguda, alopurinol, rasburicasa.

### **INTRODUCCION.**

Desde el año de 1929 Bedrna y Polcak describieron por primera vez alteraciones metabólicas en pacientes con leucemia crónica, sin embargo, es hasta 1980 cuando Cohen y colaboradores describieron el síndrome de lisis tumoral en ocho pacientes con linfoma de Burkitt en tratamiento con quimioterapia.<sup>1</sup> De acuerdo con los resultados del estudio Taccone y colaboradores hecho en 1980 en unidades de cuidados intensivos europeas, el 15% de los pacientes ingresados presentan una patología neoplásica al momento de ser admitidos<sup>2</sup> siendo la mortalidad actual del 21% para aquellos pacientes con tumores sólidos y 45% en aquellos con patología hematooncológica<sup>3,4</sup>.

Al introducir tratamiento citorreductor (quimioterapia, radioterapia) a la práctica clínica de la oncología y la hematología se han observado varias alteraciones metabólicas importantes que se SLT. Sin embargo, es necesario puntualizar que dicho síndrome también puede presentarse previo al inicio de la terapéutica.

Este síndrome se origina por la súbita liberación de elementos intracelulares a la circulación sistémica con la destrucción de las células neoplásicas, los cuales afectan fundamentalmente al metabolismo hidroelectrolítico y el parénquima renal. Las alteraciones iónicas más frecuentes asociadas con éste síndrome son la hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. La falla renal aguda puede ser multifactorial, sin embargo en éste síndrome se agudiza por el depósito tubular de cristales de ácido úrico y de productos fosfocálcicos, así como por alteraciones de la perfusión renal.

En éste contexto, la estrategia terapéutica implica una correcta reposición de líquidos intravenosos, la alcalinización de la orina, forzar la uresis con diuréticos, el uso de agentes hipouricemiantes y el empleo de terapia de sustitución renal como la hemodiálisis.

### **FACTORES DE RIESGO.**

Es importante mencionar que puede ocurrir de forma espontánea o por destrucción celular neoplásica, ocasionada por los tratamientos oncológicos, habitualmente en los primeros cinco días de iniciado, tales como: quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, terapia biológica (imatinib, nilotinib) e incluso el uso de esteroide sobre todo éste último en el tratamiento de linfomas<sup>5</sup>.

El síndrome de lisis tumoral se observa con mayor frecuencia en pacientes portadores de síndromes linfoproliferativos agudos tales como el linfoma de Burkitt, linfoma linfoblástico, linfoma difuso de células grandes, leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide. Así mismo, éste síndrome puede presentarse también durante el tratamiento de tumores sólidos con alto índice de replicación como cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de mama, cáncer de ovario y sarcomas<sup>6-11</sup>. Teniendo sobre todo volumen tumoral mayor de 10 cm<sup>12</sup>.

Otros factores de riesgo para desarrollar SLT son los vinculados al paciente como: edad avanzada mayores de 65 años, daño renal previo, uropatía obstructiva, hiperuricemia pretratamiento (ácido úrico mayor de 8 mg/dl), deshidratación e hiponatremia<sup>13</sup>.

Desde el punto de vista bioquímico la presencia de SLT está más relacionada con: leucocitosis mayor de 50,000/mm<sup>3</sup>, Deshidrogenasa Láctica (DHL) mayor de 400 u/l, Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO) mayor de 50 u/l, creatinina sérica mayor de 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)<sup>8,10,14</sup>.

De acuerdo al tratamiento citorreductor recibido, el síndrome de lisis tumoral se observa con mayor frecuencia quienes reciben Arabinósido de Citocina, Cisplatina, Corticoesteroide y con menor frecuencia aquellos que reciben tratamiento con metrotexate, anticuerpos monoclonales, radioterapia, talidomida e imatinib<sup>15-19</sup>.



## **ETIOPATOGENIA.**

En el desarrollo 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 (hipercalemia) y de forma secundaria se presenta hipocalcemia y uremia.

La hiperuricemia resulta del rápido catabolismo de ácidos nucleicos intracelulares (purinas), que son catabolizados en hipoxantinas, posteriormente en xantinas y finalmente en ácido úrico por la enzima xantina-oxidasa; su aclaramiento se lleva a cabo en el riñón que normalmente elimina 500 mg de ácido úrico cada 24 horas. Cuando los niveles de ácido úrico son mayores de 7mg/dl se produce la precipitación del ácido úrico con obstrucción tubular renal. Considerándose además, que existen dos factores que promueven con mayor rapidez el fenómeno de precipitación tubular del ácido úrico y son el pH urinario ácido y la hipovolemia.

La hiperfosfatemia se da por la rápida liberación de fósforo del interior de las células neoplásicas (las cuales tienen cuatro veces más concentración de fosfatos que las células normales): El riñón normalmente aumenta la excreción de fósforo y disminuye su reabsorción tubular, sin embargo, el mecanismo de transporte se satura y aumentan los niveles séricos de fósforo, lo cual lleva a la insuficiencia renal por la precipitación de fosfato de calcio en los túbulos renales.

La hipercalemia se origina por la incapacidad del riñón de eliminar potasio liberado por las células lisadas del tumor; ésta se agrava por la uremia y la falla renal que conducen a arritmias cardíacas e incluso muerte súbita.

La hipocalcemia resulta de forma secundaria de la hiperfosfatemia y la precipitación de cristales de fosfato de calcio en los túbulos renales; cuando sobrepasa el nivel de 70, hay mayor riesgo de depósito de fosfato de calcio tanto en el riñón como en otros órganos que secundariamente lleva a la hipocalcemia.

La uremia se da por varios mecanismos, el más común en el síndrome de lisis tumoral, es por la formación de cristales de ácido úrico secundario a la hiperuricemia o bien, por el depósito de fosfato de calcio, infiltración tumoral en el riñón, uropatía obstructiva asociada al tumor y nefrotoxicidad causada por el tratamiento antineoplásico. La insuficiencia renal es una de las principales complicaciones y además letal del síndrome de lisis tumoral. Por ello, resulta imprescindible conocer los mecanismos involucrados en la etiopatogenia y fisiopatología de la injuria renal asociada con el síndrome de lisis tumoral<sup>14</sup>.

## **CLASIFICACION.**

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

<b>Definición de laboratorio</b>
<b>Ácido Úrico</b> => 476 mmol/l (8 mg/dl) o aumento del 25% respecto al basal
<b>Potasio</b> => 6,0 mmol/l o aumento mayor del 25% respecto al basal
<b>Fósforo</b> => 1,45 mmol/l o aumento del 25% respecto al basal
<b>Calcio</b> =< 1,75 mmol/l o descenso del 25% respecto al basal
<b>Definición Clínica</b>
Creatinemia => 1,5 LSN (ajustado a la edad)
Arritmias/muerte súbita
Convulsiones

Tabla 1. Criterios de definición de los síndromes de lisis tumoral de Cairo-Bishop. Adaptado de Burghi G, et al. Síndrome de Lisis Tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. Med Intensiva. 2010.doi:10.1016/j.medin.2010.07.014.

\*LSN: Limite Superior de Normalidad.

En 1993, Hande y Garrow desarrollaron 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 beneficiaran del tratamiento específico.

Por su parte, en el año 2004 Cairo y Bishop han presentado una primera modificación a ésta clasificación, reconociendo dos entidades clínicamente bien diferenciadas y que son: 1)SLT de laboratorio que presenta al menos dos alteraciones de laboratorio y 2) SLT clínico que asocia al menos un elemento clínico<sup>14</sup>. (Tabla 1).

Los diversos grados de severidad de estos síndromes están dados por la magnitud de las alteraciones de laboratorio y manifestaciones clínicas de insuficiencia renal, arritmias/muerte súbita y convulsiones<sup>14</sup>. (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de graduación de los síndromes de lisis tumoral, según Cairo-Bishop. Adaptado de Burghi G, et al. Síndrome de Lisis Tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. Med Intensiva. 2010.doi:10.1016/j.medin.2010.07.014.

	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 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 cardiaco, hipertensión o síncope.	Estatus Epiléptico.
Grado V	Presente	Muerte	Muerte	Muerte

\*LSN: Limite Superior de Normalidad.

### **MANIFESTACIONES CLINICAS.**

Estos pacientes presentan una gama de signos y síntomas asociadas a los trastornos metabólicos que acompañan al SLT. Las manifestaciones más graves se presentan dentro de los primeros 3 ó 4 días de iniciado el tratamiento citorreductor.

La uremia mayor de 7.5 mg/dl de creatinina sérica, provoca manifestaciones gastrointestinales como: náuseas, vómito, diarrea y anorexia; y renales como: edema, retención de líquidos, insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica<sup>20</sup>.

Las manifestaciones críticas de hipercalemia se presentan con niveles de potasio superior a 5.5 mmol/dL y comprenden desde íleo, parestesias, debilidad, fatiga, parálisis, calambres, hiporreflexia, así como manifestaciones cardiovasculares como alteración en el sistema de conducción (bloqueos auriculoventriculares) y arritmias graves (taquicardia o fibrilación ventricular), constituyendo verdadera emergencia<sup>24</sup>.

Las manifestaciones clínicas de hipocalcemia (calcio sérico menor de 8 mg/dL) comprenden básicamente del incremento de la excitabilidad neuromuscular y cardiaca, en

las primeras incluyen: parestesias, tetania, espasmos musculares y convulsiones; y de las manifestaciones cardíacas destacan la prolongación del segmento ST y del intervalo QT, llegando a presentar arritmias graves como taquicardia ventricular polimórfica, síncope y muerte súbita<sup>23</sup>.

El cuadro clínico compatible con hiperfosfatemia (fósforo sérico mayor de 6.5 mg/dL) en general no es manifiesto, sólo que dicha alteración iónica se asocia a hipocalcemia, en cuyo caso los elementos clínicos predominantes se corresponden con ésta última alteración<sup>25</sup>.

Es importante recalcar que el reconocimiento precoz de una insuficiencia renal aguda tiene implicación pronóstica en los pacientes con SLT.

### **DIAGNOSTICO.**

Los exámenes de laboratorio solicitados en el SLT comprenden determinaciones séricas de electrolitos: sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, así como azoados: urea, creatinina; además de la determinación de deshidrogenasa láctica, ácido úrico, biometría hemática y examen general de orina; además se indican un electrocardiograma, para descartar alteraciones por elevación del potasio sérico: onda T alta y picuda, arritmias o asistolia. Por último, debe determinarse el estado de los gases arteriales para monitoreo de gases arteriales para monitoreo del estado ácido base.

### **TRATAMIENTO.**

Los paciente con SLT o con riesgo alto o moderado de desarrollarlo se beneficiarían de su ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

#### **Hidratación Intravenosa.**

La reposición de líquidos intravenosos es la estrategia terapéutica indicada inicialmente, siendo las soluciones cristaloides y de éstas 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 del SLT. En términos generales, es posible afirmar que la dosis de reposición debe ser de 3 L/m<sup>2</sup>/día, aunque la dosis debe ser individualizada<sup>21</sup>. La reposición deberá ser realizada bajo estricta monitorización hemodinámica (presión arterial, frecuencia cardíaca, PVC, SvO<sub>2</sub>, diuresis o presión enclavada pulmonar), siendo el objetivo mayor de la estrategia de reposición hídrica la obtención de una diuresis mayor de 1ml/kg/hora. Sin embargo, debe considerarse que en la población de mayor riesgo para el desarrollo del SLT (sobre todo pacientes con padecimientos hemato-oncológicos) muchas veces no puede realizarse una monitorización hemodinámica invasiva por el riesgo de sangrado y/o infección, por lo que el control estricto de la diuresis horaria se transforma en un parámetro de monitorización fundamental.

La reposición de líquidos 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 tubular<sup>22</sup>.

#### Diuréticos.

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.

#### Tratamiento de hipocalcemia.

Antes de reponerse el calcio deben corregirse los niveles de magnesio. Una vez establecido el diagnóstico de hipocalcemia (menor de 8 mg/dL) la terapéutica para los casos de hipocalcemia asintomáticos se sugiere tratamiento con calcio vía oral. En los casos de hipocalcemia sintomáticos la que cursa con prolongación del intervalo QT o con calcio total corregido igual o menor de 7.5 mg/dL, se sugiere gluconato de calcio intravenoso a razón de 50 a 100 mg/kg dosis. Sin embargo, cabe mencionar que esto puede propiciar el inminente riesgo de aumentar su precipitación e incremento de falla renal<sup>23</sup>.

#### Tratamiento de hipercalemia.

La hipercalemia mayor de 6.0 mmol/dL requiere de monitoreo clínico, bioquímico y electrocardiográfico continuos, y requiere recibir tratamiento médico. El tratamiento inicial se basa en la presencia de síntomas graves, en especial con alteraciones electrocardiográficas que ponen en riesgo la vida, se pueden emplear las siguientes medidas terapéuticas: **Fármacos estabilizadores de membrana** como gluconato de calcio 1 gramo (10 ml de una solución al 10%) infundida con lentitud en 2 a 3 minutos y repetir en 5 a 10 minutos IV, cloruro de calcio a dosis de 0.5 a 1 gramo (5 a 10 ml de una solución al 10%) infundida de la misma manera. **Fármacos intercambiadores transcelulares** como el uso de soluciones polarizantes intravenosas con insulina rápida y glucosa al 50%,( preparando 10 unidades de insulina rápida con 50 ml de solución glucosada al 50%, infundirla en 30 a 60 minutos), es importante vigilar glucemia y administrar glucosa conforme se requiera y se deberá tener precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica por mayor riesgo de hipoglucemia. También se emplean agonistas B-2 como el salbutamol a dosis de 10 20 mg en 4 ml de solución salina y se administra por nebulización, Bicarbonato de sodio a dosis de 50 a 100 mEq/L, infundido con lentitud en 5 minutos, la dosis puede repetirse en 30 minutos si se considera necesario. **Fármacos que promueven la excreción de potasio** como resinas de intercambio catiónico como el sulfato de poliestireno sódico que puede administrarse por vía oral o rectal a dosis de 30 g VO cada 2-4 horas ó 50 g rectal (enema) cada 1-2 horas; diuréticos de asa como el furosemide que se administra de acuerdo al estado hemodinámico del paciente. Por último cuando las medidas de tratamiento médico antes mencionadas son ineficaces y en casos graves el paciente debe ser manejado con Terapia de Reemplazo Renal (TRER) como la hemodiálisis<sup>24</sup>.

### Tratamiento de hiperfosfatemia.

La hiperfosfatemia mayor de de 6.5 mg/dl requiere tratamiento médico. Se suspende el aporte exógeno de éste elemento, se proporcionan quelantes como el hidróxido de aluminio por vía oral o con sonda nasogástrica a dosis de 50 a 150 mg/kg/día cada 6 horas, expansión de la volemia mediante el aporte de solución salina isotónica al 0.9% con la finalidad de promover la excreción renal de fósforo; no se deben administrar infusiones de calcio. De no haber buena respuesta con éstas medidas de tratamiento se recomiendan TRER como la hemodiálisis o hemofiltración para la eliminación de fosfatos<sup>25</sup>.

### Alcalinización de la orina.

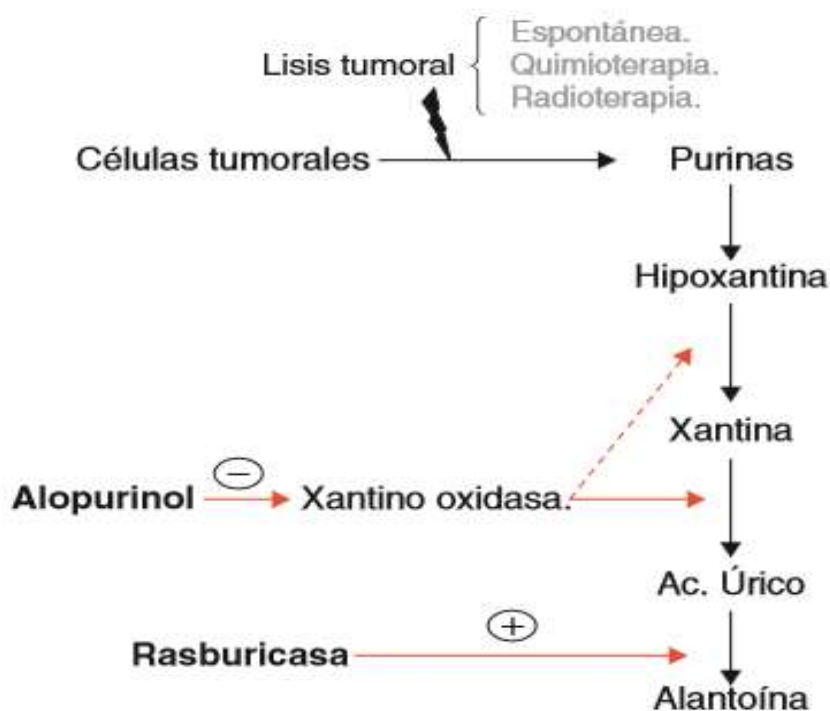
La solubilidad del ácido úrico se incrementa más de 10 veces (de 15 mg/dl a 200 mg/dl) al pasar de un nivel de pH de 5.0 a 7.0. Por éste mecanismo la alcalinización de la orina aumenta la excreción urinaria evitando su precipitación tubular. Sin embargo, la alcalinización urinaria no es capaz de aumentar 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 previa<sup>26</sup>. Otra complicación inherente al tratamiento con alcalinización es el agravamiento de una hipocalcemia preexistente. Debido a éstos factores adversos, la alcalinización urinaria no constituye en la actualidad una terapéutica recomendada en forma sistemática. Finalmente, la reposición de líquidos ha sido comparada con otras terapéuticas habiéndose objetivado su superioridad terapéutica frente a la alcalinización<sup>27</sup>.

### Alopurinol y Rasburicasa.

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 (Figura 1), sin embargo su uso presenta algunas desventajas: dicho fármaco tiene un inicio tardío (al cuarto día de su administración), por lo cual ya no es útil una vez que el SLT se ha presentado; incapacidad para eliminar el ácido úrico sintetizado previamente; acumulación de xantinas y con ello mayor riesgo de obstrucción tubular renal; altera la metabolización de ciertos fármacos de uso frecuente en pacientes hematooncológicos, como el metrotexate o 6-mercaptopurina; así como reacciones de hipersensibilidad al alopurinol. La dosis utilizada es de 100 mg/m<sup>2</sup>, siendo la dosis máxima diaria de 800mg<sup>20</sup>.

Por otro lado, la rasburicasa (enzima urato-oxidasa), generada de la recombinación genómica entre *Saccharomyces cerevisiae* y *Aspergillus flavus*, su mecanismo de acción consiste en favorecer el catabolismo de ácido úrico a la molécula de alantoína. La alantoína no es tóxica, es varias veces más soluble que el ácido úrico, lo que hace de su eliminación renal más fácil aún en presencia de daño renal. La mayor ventaja de éste fármaco es la velocidad con la que logra el objetivo terapéutico de reducción de niveles de ácido úrico, siendo en las primeras cuatro horas luego de su administración, incluso llegar hasta valores normales; su vida media es de 19 horas, lo que permite que se administre una dosis diaria.

La dosis recomendada es de 0.15- 0.20 mg/kg/día, en infusión intravenosa para 30 minutos, dos a cuatro horas antes de la quimioterapia. Si bien es un tratamiento de alto costo, su empleo se asocia con una reducción significativa en los requerimientos de terapia de reemplazo renal cuando se compara con alopurinol; habitualmente el tratamiento con rasburicasa dura 5 días (5 dosis), aunque actualmente se evalúa la efectividad de estrategias terapéuticas de menor duración con 1 ó 2 dosis, con la finalidad de disminuir los costos del tratamiento, pero manteniendo la eficacia del mismo. Siendo un fármaco efectivo en más del 98% de los pacientes tratados, por lo que se ha convertido en un pilar terapéutico fundamental del SLT<sup>20</sup>.



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

Adaptado de Burghi G, et al. Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. Med Intensiva. 2010. Doi:10.1016/j.medin.2010.07.014

Tabla 3. Diferencias entre Alopurinol y Rasburicasa. Adaptado de Burghi G, et al. Síndrome de Lisis Tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. Med Intensiva.2010.doi:10.1016/j.medin.2010.07.014.

	Alopurinol	Rasburicasa
Presentación	Vía oral e intravenosa	Intravenosa
Mecanismo de acción	Inhibe la xantino-oxidasa	Trasforma 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 4. Estudios que comparan la efectividad de alopurinol y de la urato-oxidasa. Adaptado de Burghi G, et al. Síndrome de Lisis Tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. Med. Intensiva.2010.doi:10.1016/j.medin.2010.07.014.

	Tipo de estudio	Población	Nº pacientes	Principales resultados
Goldman (2001) <sup>49</sup>	Multicéntrico randomizado	Pediátrica	52	Disminución más pronunciada ( $AUC_{0-96}$ $128 \pm 70$ mg/dl vs $329 \pm 129$ mg/dl) y más rápida (86% vs 12% a las 4 horas) del ácido úrico con rasburicasa
Rényi (2007) <sup>50</sup>	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) <sup>51</sup>	Observacional no aleatorizado	Pediátrica	32	Mayor y más rápida disminución del ácido úrico con rasburicasa ( $9,8 \pm 5,8$ mg/dl vs $1,8 \pm 3,1$ mg/dl a las 4 horas). Mayor incidencia de fallo renal y hemodiálisis con alopurinol



## TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL.

El empleo de las terapias de reemplazo renal es un recurso terapéutico necesario en los pacientes críticos con SLT. Algunos autores recomiendan 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 líquidos o frente a la aparición de una injuria renal aguda. Otra indicación mayor para la implementación de una terapia de reemplazo renal es la presencia de lisis tumoral espontánea, que como se ha mencionado previamente, supone un peor pronóstico funcional. Las terapias de reemplazo renal pueden ser continuas, intermitentes o la combinación de ambas modalidades.

En el año 2004 Ronco y su grupo de colaboradores realizaron una revisión sistemática de la bibliografía médica relacionada con insuficiencia renal aguda y un consenso de dos días, que tuvo como resultado el reemplazo del término “insuficiencia” por el de “lesión renal aguda” y se propuso la clasificación de RIFLE (acrónimo de Risk, Injury, Failure, Loss y End-stage kidney disease) que se realiza tomando como base las concentraciones de creatinina sérica o el ritmo de producción de la orina, o ambas. Esta clasificación unificó el criterio diagnóstico para establecer la existencia o no de lesión renal aguda y permitió describir la severidad del síndrome<sup>28</sup>.

En el año 2007, el grupo AKI Network (AKIN) publicó una modificación de la clasificación de RIFLE conocida como los criterios de AKIN. En ésta clasificación, las categorías de Risk, Injury y Failure se reemplazaron por: estadio 1,2 y 3, y se eliminaron las categorías Loss y ESKD. Se demostró que un cambio mínimo de 0.3 mg/dL en la creatinina basal es suficiente para que haya lesión renal aguda, por lo que se agregó éste parámetro como criterio diagnóstico en el estadio 1. Resumiendo que los pacientes que inician con terapia de reemplazo renal, de inmediato se clasifican en el estadio 3<sup>28</sup>.

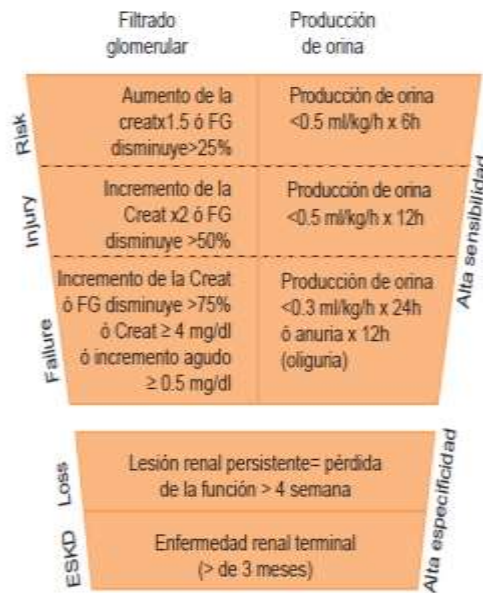


Figura 2. Escala de RIFLE. El paciente puede cumplir criterios tomando en cuenta la filtración glomerular, el nivel de creatinina sérica o la producción de orina. Injury: Lesión, Failure: Disfunción, Loss: Pérdida, ESKD: insuficiencia Renal Crónica Terminal. Adaptado de Carrillo Esper R, et al. Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal. Med Int Mex 2013;29:179-191.

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
1	Incremento de la creatinina sérica $\geq 0.3$ mg/dL o un incremento de 1.5-2.0 del valor basal	Diuresis de <0.5 m/kg/min en 6 h
2	Incremento de la creatinina sérica > 2.0-3.0 del valor basal	Diuresis de <0.5 m/kg/min en 12 h
3	Incremento de la creatinina sérica >3 veces el basal o creatinina sérica $\geq 4$ mg/dL con incremento agudo de al menos 0.5 mg/dL o la necesidad de terapia de sustitución renal	Diuresis de <0.3 mL/kg/h por 24 h o anuria por 12 h o la necesidad de terapia de soporte renal.

Cuadro 1. Criterios de AKIN. Adaptado de Carrillo Esper R, et al. Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal. Med Int Mex 2013;29:179-191.

Ambas clasificaciones revolucionaron la forma de tratar al paciente con lesión renal aguda y representaron un gran avance en el estudio de ésta enfermedad; sin embargo, tienen todavía algunas limitaciones, como la utilización de concentraciones de creatinina en plasma (la cual se eleva tardíamente de 48 a 72 hrs posterior al inicio de la lesión renal) y la producción de orina como marcadores. Varios grupos médicos han propuesto que los marcadores de lesión renal más específicos se incorporen a los criterios de RIFLE y AKIN. Algunos estudios han demostrado una correlación entre la severidad de la lesión renal y las concentraciones de lipocalina asociada con gelatinasa de neutrófilos (NGAL) en sangre y orina, interleucina 18 (IL-18), molécula de lesión renal (KIM-1), proteína del citosol sintetizada en el hígado (L-FABP) y Cistatina C, los cuales son biomarcadores más específicos de la lesión renal aguda. Todos éstos estudios sugieren que los nuevos biomarcadores podrían ser potencialmente útiles en la clasificación de RIFLE y AKIN<sup>28</sup>.

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.

En conclusión podemos decir que el tratamiento del SLT se sustenta en los siguientes pilares terapéuticos: reposición de líquidos, administración de rasburicasa (en nuestro medio uso de alopurinol) e implementación de una terapia de reemplazo renal. Es necesario hacer hincapié que el retraso en la instauración de una terapia de reemplazo renal puede hacer irreversible el fallo renal agudo que aparece en el contexto del síndrome de lisis tumoral.

#### ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE LISIS TUMORAL.

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 haya sido establecido (Figura 3). 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. 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 hematológico.

En el grupo de bajo riesgo el tratamiento consiste en una adecuada reposición de líquidos por vía intravenosa. El aporte 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.

En 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 éste grupo se debe asegurar una correcta hidratación intravenosa, tratamiento con alopurinol o rasburicasa, y alcalinización de la orina de no haber contraindicaciones.

En el grupo de pacientes de alto riesgo los pilares sobre los cuales se sustenta la terapéutica son: a) hidratación parenteral, b) rasburicasa o alopurinol, evaluando el tratamiento posterior de acuerdo a las cifras de ácido úrico. Finalmente, el empleo de una TRR en caso de datos clínicos y bioquímicos de lesión renal aguda<sup>20</sup>.

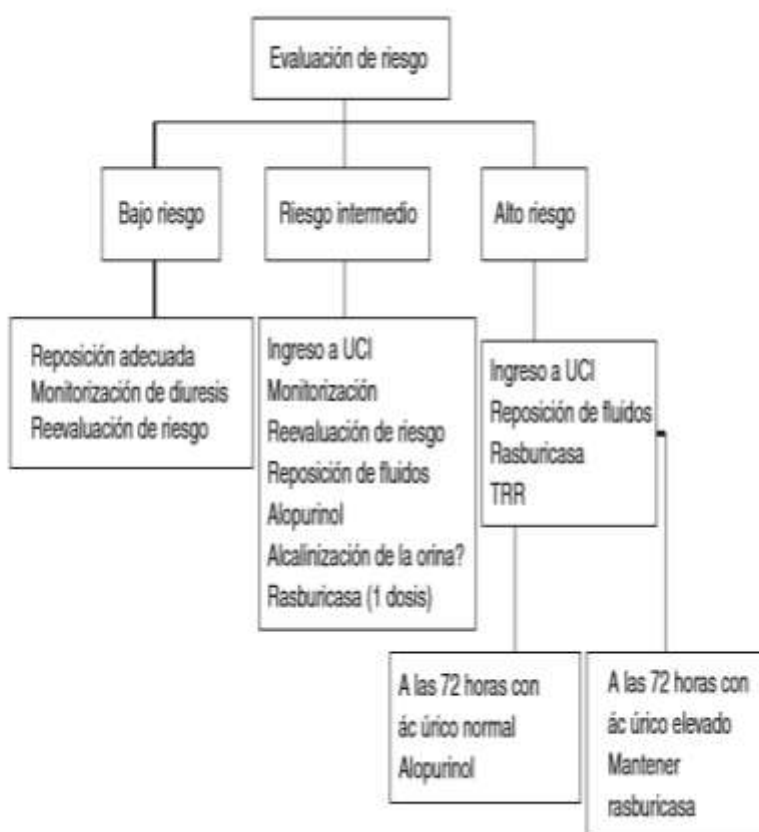


Figura 3. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del síndrome de lisis tumoral. Adoptado de Burghi G, et al. Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. Med Intensiva. 2010. doi:10.1016/j.medin.2010.07.014. TRR: técnica de reemplazo renal.

### INICIO O CONTINUIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA.

Se debe evaluar de forma individual sobre el inicio o la continuación de la quimioterapia. Estableciendo que los pacientes con riesgo moderado o elevado de desarrollar un SLT deben ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos previo al inicio de la quimioterapia con la finalidad de optimizar la monitorización clínica y de laboratorio y por consiguiente la estrategia es prevención. La mayor parte de los pacientes no requerirán interrupción ni retraso del tratamiento citorreductor. 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 mediano y largo plazo.

### PRONOSTICO.

El pronóstico del SLT depende de la severidad del cuadro. De modo que, las formas más graves y con frecuencia letales se presentan en los casos de SLT espontáneos. La aparición del fallo renal agudo es un marcador pronóstico, asociándose con una elevada mortalidad. Sin embargo, desde la incorporación de rasburicasa hay 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.

## **JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION.**

Debido a que el SLT es una complicación con una alta tasa de mortalidad (mayor del 40%), consecuencia de la lisis celular de neoplasias, con frecuencia onco-hematológicas, que se presenta de forma espontánea o tras iniciar tratamiento con quimioterapia y/ radioterapia, progresando hacia falla renal aguda y que pone en riesgo la vida del paciente. Pese a lo expuesto, es importante identificar y estratificar los enfermos de moderado y alto riesgo de desarrollar y aquellos que ya han establecido SLT durante la evolución de su enfermedad onco-hematológica para ofrecer esquemas terapéuticos de forma oportuna para la lesión renal aguda y que esto a su vez les permita continuar con su terapia antitumoral y mejorar su pronóstico a mediano y largo plazo.

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION.**

### OBJETIVO GENERAL.

Identificar el manejo preventivo y terapéutico en el SLT en pacientes con LLA, LMA, LMC, Linfomas Linfoblásticos y LNH de Células Grandes que reciben tratamiento con quimioterapia.

### OBJETIVOS PARTICULARES.

1. Elaborar Guías Clínicas de Diagnóstico y Terapéutica para el manejo multidisciplinario del SLT.

## **HIPOTESIS.**

Las medidas preventivas adoptadas antes del inicio de la quimioterapia reducen significativamente el desarrollo del SLI en nuestra población.

## **DISEÑO DE LA INVESTIGACION Y TIPO DE ESTUDIO.**

El presente trabajo pretende principalmente evaluar un esquema de tratamiento predominantemente de carácter preventivo, analizando pacientes en diferentes circunstancias, por lo que el diseño del estudio es de tipo Serie de casos, no experimental, descriptivo, observacional y ambispectivo (en el cual en su mayoría se analizan casos de pacientes que están en estudio y tratamiento y algunos otros pacientes que ya fueron estudiados y tratados anteriormente) y que se trata de un estudio sin riesgo ya que no se

realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas ni sociales de los pacientes estudiados. El período comprendido para la realización del presente estudio es de Enero del 2014 a Marzo del 2014.

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **MUESTRA.**

Pacientes mayores de 17 años, con enfermedad hematológica principalmente con LLA, LMA, LMC, Linfoma linfoblástico y LNH de Células Grandes que requieren inicio de quimioterapia.

### **TIPO DE MUESTRA.**

Es un grupo de pacientes que comparte un tipo de diagnóstico onco-hematológico, algunos con cuenta leucocitaria, otros por carga tumoral con volumen medible, sin antecedentes de falla renal y todos requieren inicio de tratamiento con quimioterapia.

### **UNIVERSO O POBLACION.**

Es un estudio piloto, que incluye la observación de 25 pacientes.

### **UNIDAD DE LA MUESTRA.**

Es un estudio ambispectivo, en el cual en su mayoría se analizan casos de pacientes que están actualmente en estudio y, algunos pacientes que ya fueron estudiados y tratados en meses anteriores. Comprendiendo dicho intervalo de tiempo entre Enero del 2014 a Marzo del 2014.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

### **CRITERIOS DE INCLUSION.**

Pacientes mayores de 17 años y menores de 70 años, con Diagnostico de Leucemia Linfoblástica aguda, Leucemia Mieloide aguda, Leucemia Mieloide Crónica, Linfoma Linfoblástico y Linfoma No Hodgkin de Células Grandes, diagnosticados recientemente, que requieran inicio de quimioterapia de primera vez, y que se encuentren hospitalizados para iniciar medidas preventivas para SLT cuando menos cinco días antes .

### **CRITERIOS DE EXCLUSION.**

Pacientes pediátricos o mayores de 70 años, mujeres embarazadas, y pacientes con recaídas de su enfermedad onco-hematológica.

#### DEFINICION DE VARIABLES.

Pacientes con leucemia aguda, Linfomas linfoblásticos y Linfomas No Hodking de Células Grandes, sin antecedentes de falla renal, que requieran tratamiento con quimioterapia y que permitan iniciar medidas preventivas con medición bioquímica del estado metabólico y renal.

LRA: Lesión renal aguda. CrS: Creatinina sérica. SLT: Síndrome de lisis tumoral.

VARIABLES INDEPENDIENTES				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Tipo de medición
<b>Hidratación</b>	Aumentar el volumen sanguíneo	Diuresis mayor a >1 ml/kg/hora.	Cuantitativo	L/m <sup>2</sup> /día.
<b>Aumentar diuresis</b>	Incrementar volumen urinario al día.	Mayor eliminación de desechos urinarios.	Cuantitativo	Ml/kg/hora.
<b>Ph</b>	Es una medida de acidez o de alcalinidad de una disolución. Indica la concentración de iones hidronio (H <sub>3</sub> O) presentes en determinadas sustancias.	Son ácidas las disoluciones con pH menor de 7 y alcalinas las que tienen pH mayor de 7. Modificar pH urinario de pH 5.0 a pH 7.0 incrementa la solubilidad del ácido úrico.	Cuantitativo	No tiene unidad de medida.
<b>Fármacos hipouricemiantes</b>	Inhibidores de la producción de ácido úrico.	Disminuir depósito de ácido úrico en túbulos renales.	Cuantitativo	Mg/kg/día.
<b>Quimioterapia</b>	Impiden la reproducción de células cancerígenas.	Alteración celular en la síntesis de ácidos nucleicos, división celular.	Cuantitativo	Mg/kg/día.



<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>				
<b>Leucocitos</b>	Una de las 3 líneas celulares de la sangre.	Función principal sobre la respuesta inmunitaria.	Cuantitativo	Cels/mm <sup>3</sup> .
<b>Masa tumoral</b>	Volumen tumoral que acompañada a neoplasias.	Mayor de 10 cm aumenta riesgo de SLT.	Cuantitativo	Cm.
<b>Deshidrogenasa láctica</b>	Cataliza la conversión de piruvato a lactato.	Aumenta en los estados de necrosis tisular.	Cuantitativo	UI/L
<b>Ácido úrico</b>	Producto final del catabolismo de nucleoproteínas.	El aumento en su concentración >10mg/ml produce nefropatía tubular por depósito.	Cuantitativo	Mg/100ml.
<b>Potasio</b>	Determina la excitabilidad neuromuscular y muscular.	El aumento en su concentración >5.5mE/dL produce toxicidad cardiovascular.	Cuantitativo	mEq/dL.
<b>Fósforo</b>	Se encuentran en huesos, dientes, membranas celulares, productor y reservorio de energía (ATP).	El aumento en su concentración 5 mg/100ml disminuye el filtrado glomerular.	Cuantitativo	Mg/100ml.
<b>Calcio</b>	Interviene en la contracción muscular, agregación plaquetaria, glucogenólisis	El aumento en su concentración >10mg/100ml produce nefropatía tubular por depósito.	Cuantitativo	Mg/100ml.
<b>Nitrógeno ureico</b>	Resultado final del metabolismo de proteínas.	Marcador inespecífico para evaluar lesión renal aguda.	Cuantitativo	Mg/dL.
<b>Creatinina</b>	Compuesto generado a partir de la degradación de la creatinina.	Marcador inespecífico para evaluar LRA. Aumento de la CrS 0.3mg/dL en la creatinina basal inicia con LRA.	Cuantitativo	Mg/dL.

## **ANALISIS ESTADISTICOS.**

### **RESULTADOS.**

De los 25 pacientes estudiados y observados, sólo 22 pacientes recibieron desde su ingreso al servicio de urgencias medidas de manejo preventivo para el SLT que consistió en hidratación intravenosa, alcalinización de la orina, uso de alopurinol y de acuerdo a la evolución hemodinámica algunos de ellos requirieron diuréticos de asa, cuando menos de 5 a 7 días antes del inicio del tratamiento citorreductor. El resto que corresponde a 3 pacientes que llegaron a urgencias por su estado de gravedad y muerte en las primeras 24 horas a su ingreso no se ofreció dicha terapéutica.

Obteniendo que, de los 25 pacientes, 13 pacientes (52) no desarrolló SLT, los cuales se ubicaron en una evaluación de riesgo bajo (Grado 0, I y II de la Clasificación de Cairo-Bishop) para el desarrollo de SLT, en donde en su mayoría de acuerdo a los factores de riesgo vinculados al paciente no contaban con antecedentes de hiperuricemia ni nefropatía crónica. Desde el punto de vista bioquímico contaban con cuenta de leucocitos menor de 50,000/mm<sup>3</sup>, con DHL menor de 400 UI/L, concentraciones séricas de creatinina y ácido úrico normales al momento de su ingreso al hospital (Tabla Núm. 1).

Estos pacientes que no desarrollaron SLT, concluyeron su tratamiento de quimioterapia, no se observaron tampoco otras complicaciones relacionadas a la enfermedad onco-hematológica y con buen pronóstico con altas posibilidades de remisión completa de la patología tumoral.

**TABLA. NUM. 1 PACIENTES QUE NO PRESENTARON SINDROME DE LISIS TUMORAL.**

Paciente No.	5 DÍAS ANTES DE LA QUIMIOTERAPIA						DÍA 0 DURANTE LA QUIMIOTERAPIA						5 DÍAS DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA					
	AC. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA	AC. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA	A. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA
<b>1</b>	3.6	765	6.8.1	2.2	4.0	1.1	2.5	234	8.3	4.3	3.0	0.9	3.6	118	8.9	4.9	4.0	0.8
<b>2</b>	9.9	314	8.1	6.1	4.1	0.9	4.5	284	9.6	4.9	3.6	0.7	5.1	111	6.6	5.9	3.8	0.6
<b>3</b>	5.3	780	9.9	3.9	4.2	1.2	6.2		8.7	4.1		0.6		193	7.6	2.9	4.3	0.6
<b>4</b>	5.9	277	8.3	3.9	4.2	0.6	4.2	281	8.2	4.3	4.0	0.4	3.3	261	8.2	3.1	3.4	0.4
<b>5</b>	3.6	506	9.5	3.1	3.7	0.9		745	8.4		4.1	0.9	4.1	239	8.1	3.2	4.3	0.6
<b>8</b>	7.2	1434	8.0	4.0	3.7	0.8	6.9	876	7.6	3.3	4.1	0.3	6.8	379	8.3	3.7	4.2	0.6
<b>9</b>	3.6	198	8.3	3.7	4.3	1.0	3.4		8.7		3.9	0.6	2.4	76	7.3	3.5	3.9	0.8
<b>11</b>	6.6	155	7.9	3.6	4.6	2.0	4.9		6.4	2.5	3.5	0.6	2.6	171	6.4	3.5	3.5	0.6
<b>15</b>	4.2	400	7.6	4.5	3.9	1.2	3.4	193	8.2	4.1	4.0	0.8	3.6	116	7.2	3.8	4.1	0.7
<b>16</b>	3.1	338	8.5	4.8	3.5	0.6	1.1		8.4	5.7	4.2	0.5	1.7	149	7.5	2.7	4.1	0.2
<b>19</b>	3.7	190	9.8	4.4	3.4	1.1	2.8	215	8.7		4.1	0.9	3.7	164	7.9	3.8	4.2	0.5
<b>21</b>	6.3	922	7.8	4.2	3.4	0.8	5.2	211		3.9	4.3	0.6	2.6	133	8.0	3.4	4.6	0.5
<b>23</b>	7.0	1095	8.2	3.7	4.4	1.1	1.8		8.3		3.9	0.4	4.2	144	7.7	3.1	4.0	0.4

Del resto de grupo estudiado, 12 pacientes que corresponde al 48% si desarrollaron SLT (Tabla Núm. 2), de los cuales 8 (32%) desarrollaron SLT espontánea, los cuales se ubicaron en una evaluación de riesgo intermedio y alto (Grados III, IV y V de la Clasificación de Cairo-Bishop), llamando la atención que todos los pacientes mostraban a su ingreso al hospital cuenta de leucocitos mayor de 50,000/mm<sup>3</sup>, concentraciones séricas de DHL mayor 400 UI/L, creatinina mayor de 1.4 mg y ácido úrico mayor de 8 mg/dL. En la Tabla Núm. 3 se muestran los pacientes que presentaron SLT espontánea y los indicadores bioquímicos más importantes para SLT a su ingreso a urgencias.

**TABLA NUM. 2 PACIENTES QUE DESARROLLARON SLT ESPONTANEO E INDUCIDO POR INICIO DE QUIMIOTERAPIA.**

Paciente No.	5 DÍAS ANTES DE LA QUIMIOTERAPIA						DÍA 0 DURANTE LA QUIMIOTERAPIA						5 DÍAS DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA					
	AC. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA	AC. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA	A. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA
6	12.8	1848	6.1	6.2	7.6	4.0	14.1	1238	4.2	6.6	8.2	6.2						
7	3.6	655	8.5		4.7	1.3	11.9	1617	6.2		7.3	3.6	14.7	1713	6.3	5.9	7.8	4.1
10	4.9	378	8.6		3.4	0.9	7.9	671	6.7	5.2	6.8	1.6	11.3	1227	5.9	6.1	7.2	2.8
12	11.7	348	8.1	5.9	6.9	2.8	2.3	470	7.6	3.1	3.9	0.6	3.0	116	7.6	2.9	4.1	0.6
13	13.1	1488	6.8	5.6	6.2	3.1												
14	12.6	1712	7.5	5.4	4.6	2.5	12.7	1518	3.5	14.4	4.4	3.9	8.4	786	6.2	4.8	3.9	3.8
17	11.3	1677	7.1	5.9	8.6	4.8												
18	10.6	3864	7.3		11.7	5.4												
20	21.9	2411	7.2	5.9	7.2	4.0	4.6	691	9.5		4.1	0.9	3.8	198	8.0	3.1	3.8	1.0
22	9.6	1433	7.5	7.0	6.7	10.2												
24	5.3	481	10.2		3.9	1.0	9.8	496	6.7	5.9	5.8	1.8	11.2	1427	6.2	6.5	6.6	2.8
25	8.4	546	9.5	4.0	3.5	1.21	10.2	487	6.9	5.7	5.6	2.1	12.2	987	6.1	6.7	6.9	3.2

**TABLA NUM. 3 PACIENTES QUE PRESENTARON SLT ESPONTANEO.**

PACIENTE NÚMERO	LABORATORIOS DE INGRESO						
	AC. URICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	UREA	CREATININA
<b>6</b>	12.8	848	6.1	6.2	7.6	123	4.0
<b>12</b>	11.7	348	8.1	5.9	6.9	8.1	2.8
<b>13</b>	13.1	1488	6.8	5.6	6.2	107	3.1
<b>14</b>	12.6	1712	7.5	5.4	4.6		2.5
<b>17</b>	11.3	1677	7.1	5.9	8.6	136	4.8
<b>18</b>	10.6	3864	7.3		11.7	273	504
<b>20</b>	21.9	2411	7.2	5.9	7.2	261	4.0
<b>22</b>	9.6	433	7.5	7.0	6.7	293	10.2

De éstos 8 pacientes que presentaron SLT espontáneo, 5 de ellos fueron sometidos a TRER en su modalidad de Hemodiálisis, el resto de pacientes por su estado de gravedad y muerte en las primeras 24 hrs desde su ingreso a urgencias no fue posible ofrecerles dicha terapéutica. A su vez, de éstos 5 pacientes sometidos a TRER, 2 de ellos fallecieron (como se mencionan con detalle más adelante), y el resto que corresponde a 3 pacientes se mantuvieron con medidas básicas de hidratación, alopurinol, diurético y TRER y lograron la remisión del SLT, situación que permitió continuar con su tratamiento de quimioterapia y posibilidad de remisión de su patología de base.

Un grupo de 4 pacientes que representaron el 16% desarrollaron SLT tras el inicio de la quimioterapia, los cuales pese a que recibieron de 5 a 7 días antes del inicio de la quimioterapia las medidas de manejo preventivo para el SLT desarrollaron SLT,

relacionándose éstos resultados a las condiciones hemodinámicas de hipovolemia de cada paciente así como por el tipo de fármaco citorreductor empleado, teniendo que en éste estudio se presentan más casos de LLA y tratamiento de quimioterapia con Vincristina, Daunorrubicina, L-asparaginasa y prednisona . La Tabla Núm. 4 describe a éste grupo de pacientes (pacientes 7, 10, 24, 25), observándose que los niveles séricos de ácido úrico, DHL, potasio y fósforo fueron incrementando (acompañados de hipocalcemia) y desarrollaron lesión renal aguda conforme se complementaba el esquema de quimioterapia. Los 4 pacientes de éste grupo fueron sometidos a TRER, de los cuales 3 de ellos (pacientes 10, 24 25) finalmente recuperaron la función renal y sólo 1 (paciente 7) nunca recuperó la función renal. Cabe mencionar que de éste grupo de pacientes que presentó SLT tras el inicio de la quimioterapia ninguno falleció por ésta causa, pero sin duda alguna el paciente que no remitió la lesión renal aguda su pronóstico se hace más desalentador aunado a su enfermedad onco-hematológica de base.

**TABLA NUM. 4 PACIENTES QUE DESARROLLARON SLT TRAS EL INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA.**

Paciente No.	5 DÍAS ANTES DE LA QUIMIOTERAPIA						DÍA 0 DURANTE LA QUIMIOTERAPIA						5 DÍAS DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA					
	AC. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA	AC. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA	A. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA
<b>7</b>	3.6	655	8.5		4.7	1.3	11.9	1617	6.2		7.3	3.6	14.7	1713	6.3	5.9	7.8	4.1
<b>10</b>	4.9	378	8.6		3.4	0.9	7.9	671	6.7	5.2	6.8	1.6	11.3	1227	5.9	6.1	7.2	2.8
<b>24</b>	5.3	481	10.2		3.9	1.0	9.8	498	6.7	5.9	5.8	1.8	11.2	1427	6.2	6.5	6.6	2.8
<b>25</b>	8.4	546	9.5	4.0	3.5	1.2	10.2	487	6.9	5.7	5.6	2.1	12.2	987	6.1	6.7	6.9	3.2

De los 12 pacientes que desarrollaron SLT, solo 8 de ellos fueron sometidos a Terapia de reemplazo renal, en la modalidad de Hemodiálisis. Otros 3 de ellos llegaron en muy malas condiciones generales al servicio de urgencias y no se contó con el tiempo para ofrecer medidas de manejo para SLT ni mucho menos TRER ya que éstos pacientes fallecieron durante las primeras 24 horas de su estancia en el hospital, y por último 1 paciente que había desarrollado SLT presentó remisión de dicho síndrome tras el inicio de las medidas de manejo para SLT.

De los 12 pacientes que desarrollaron SLT, 5 de ellos que representaron el 42% fallecieron (Tabla Núm. 5), todos de presentación espontánea, cabe mencionar que sólo 2 del total de pacientes fallecidos recibieron medidas de manejo para prevenir SLT así como apoyo con TRER, y el resto que correspondió a 3 pacientes por su estado de gravedad y muerte en las primeras 24 horas no se ofreció dicha terapéutica. En éste grupo de pacientes fallecidos llama la atención que todos desarrollaron SLT espontáneo, con niveles séricos de ácido úrico mayor de 9 mg/dL, DHL mayor de 1000 UI/L, hipercalemia severa mayor de 6 mmol/dL, hipocalcemia e hiperfosfatemia, con lesión renal aguda todos ubicados según la clasificación de AKIN en un estadio 3, trastornos ácido base tipo acidosis metabólica que los lleva finalmente a la muerte.

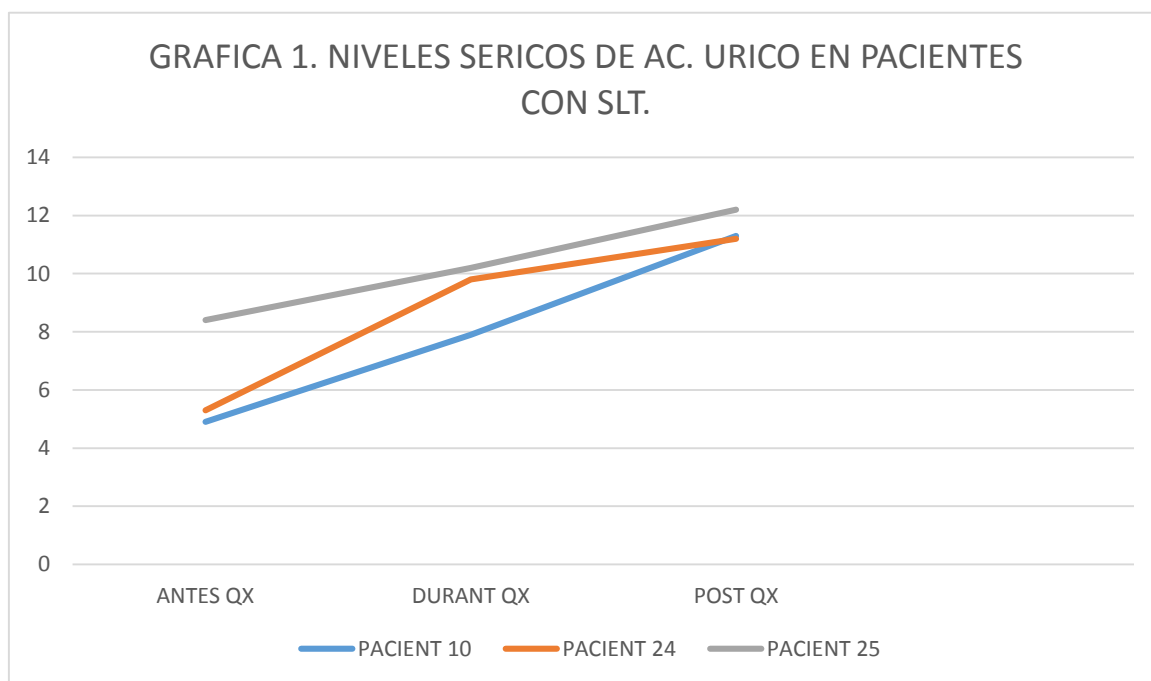
**TABLA NUM. 5 PACIENTES FALLECIDOS POR SLT.**

Paciente No.	5 DÍAS ANTES DE LA QUIMIOTERAPIA						DÍA 0 DURANTE LA QUIMIOTERAPIA						5 DÍAS DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA					
	AC. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA	AC. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA	A. ÚRICO	DHL	CALCIO	FOSFORO	POTASIO	CREATININA
6	12,8	1848	6.1	6.2	7.6	4.0	14.1	1238	4.2	6.6	8.2	6.2	DEFUNCION					
13	13.1	1488	6.8	5.6	6.2	3.1	DEFUNCION						DEFUNCION					
17	11.3	1677	7.1	5.9	8.6	4.8	DEFUNCION						DEFUNCION					
18	10.6	3864	7.3		11.7	5.4	DEFUNCION						DEFUNCION					
22	9.6	1433	7.5	7.0	6.7	10.2	DEFUNCION						DEFUNCION					

Ningún paciente con SLT fue presentado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y sólo fueron atendidos en área del servicio de Hematología, alternando valoraciones con el servicio de Nefrología en aquéllos que desarrollaron lesión renal aguda y que requirieron TRER. Cabe mencionar que todos los pacientes con presencia de SLT deberían ser

presentados y admitidos a la UCI para monitoreo hemodinámico y metabólico continuos, lo cual podría reducir la tasa de mortalidad en éstos pacientes.

Con éstos resultados observados, se puede suponer que los pacientes que desarrollan SLT ya sea espontáneo o inducido tras el inicio del tratamiento citorreductor muestran un conjunto de alteraciones metabólicas tal y como se describe previamente en la literatura médica, caracterizado por hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia (como se demuestra en las gráficas 1, 2 y 3), progresando a lesión renal aguda y alto riesgo de muerte.



Niveles de Ac. Úrico expresada en mg/dL.

ANTES QX= Antes de la quimioterapia.

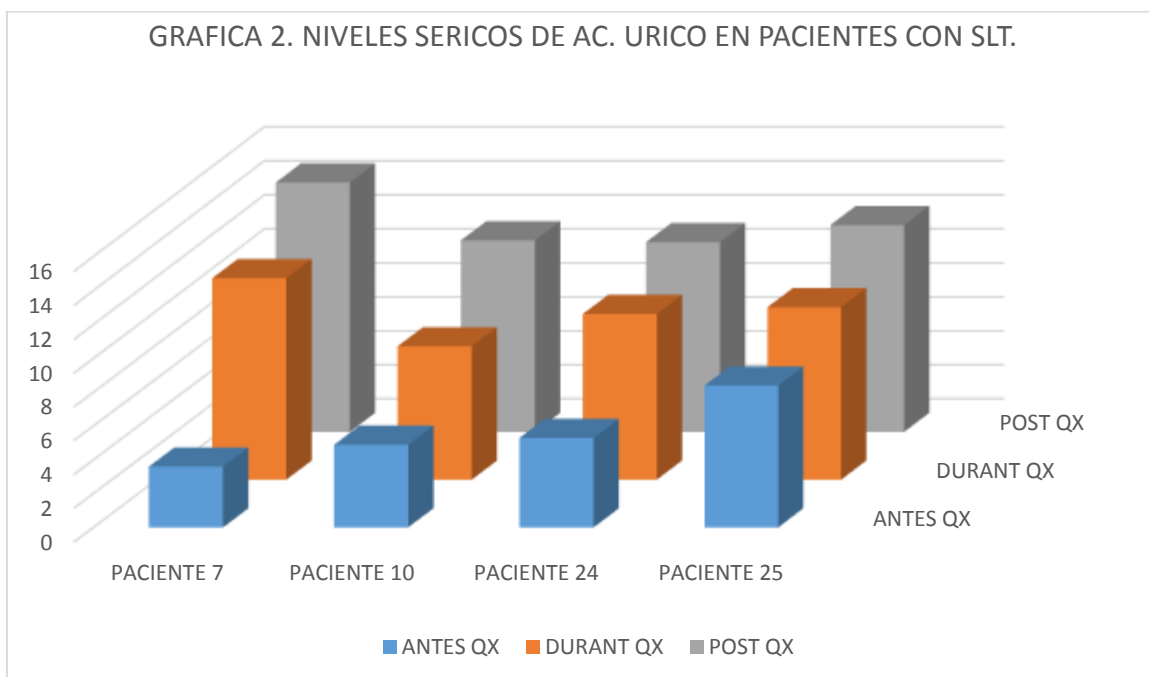
DURANT QX= Durante la quimioterapia.

POST QX= Posterior a la quimioterapia.

Aunque a la fecha no se ha encontrado en la literatura médica como tal la referencia de que niveles séricos altos de ácido úrico como factor pronóstico negativo en pacientes que han desarrollado SLT, en el presente trabajo fue muy notorio observar que pudiera



considerarse como indicador de pronóstico negativo en los pacientes que desarrollan SLT, ya que la hiperuricemia condiciona nefropatía por depósito y esto a su vez lesión renal aguda, lo que pone en riesgo la vida del paciente. Sin duda alguna, en países desarrollados quienes utilizan Rasburicasa para disminuir niveles séricos de ácido úrico desde la primera dosis, quizá es lo que hace la diferencia para reducir la tasa de mortalidad comparada con los pacientes que utilizan fármacos inhibidores de la xantino-oxidasa como el alopurinol.



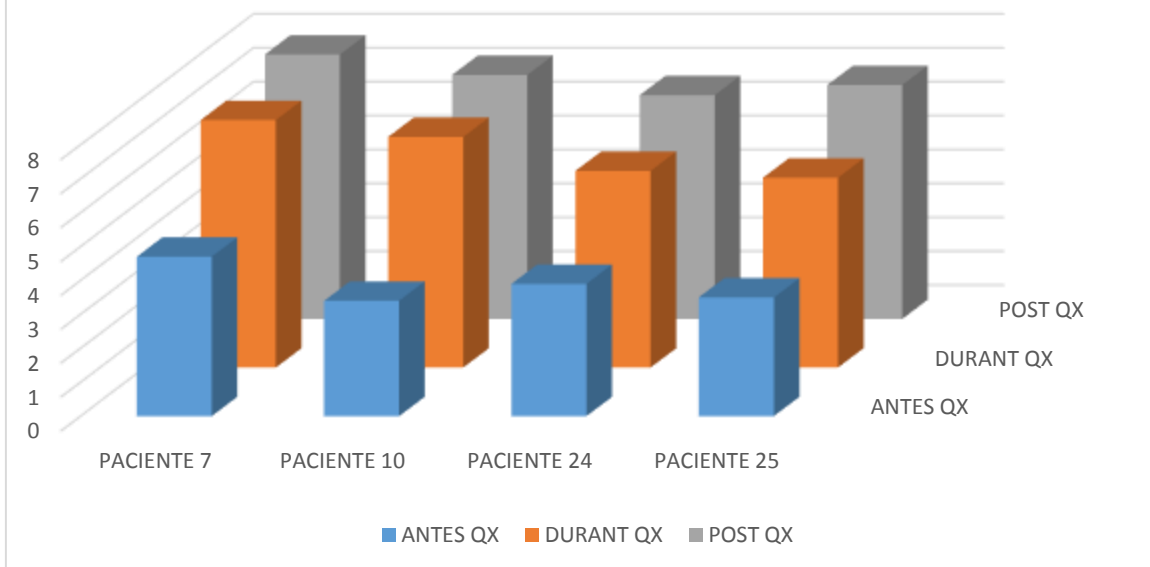
Niveles de Ac. Úrico expresada en mg/dL.

ANTES QX= Antes de la quimioterapia.

DURANT QX= Durante la quimioterapia.

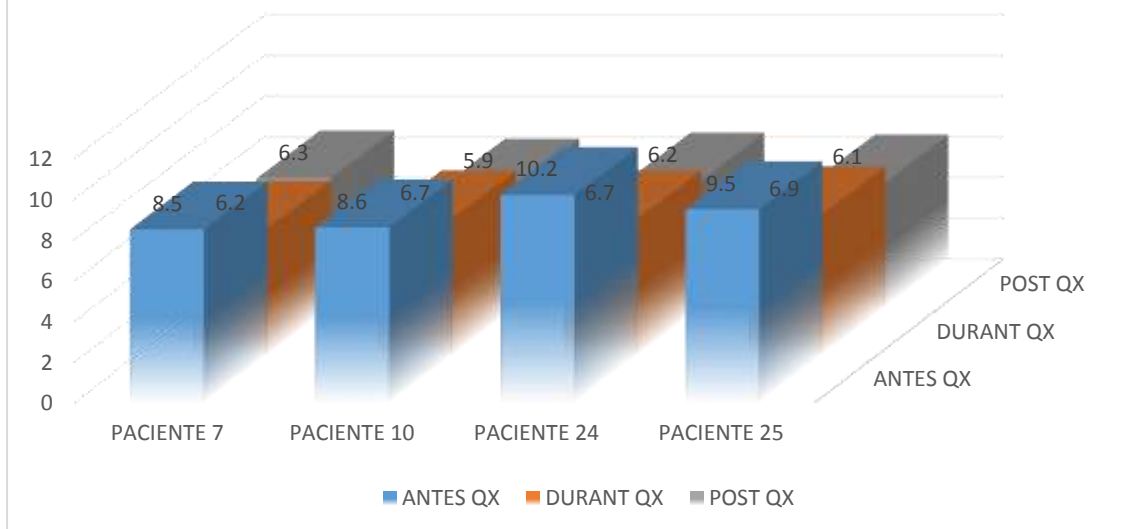
POST QX= Posterior a la quimioterapia.

GRAFICA 3. NIVELES SERICOS DE POTASIO EN PACIENTES CON SLT.



Niveles de potasio expresada en mmol/dL.  
 Antes QX= Antes de inicio de quimioterapia.  
 DURANT QX= Durante la quimioterapia.  
 POST QX= Posterior a la quimioterapia.

GRAFICA 4. NIVELES SERICOS DE CALCIO EN PACIENTES CON SLT.



Niveles de Calcio expresadas en mg/dL.  
 ANTES QX= Antes de la quimioterapia.  
 DURANT QX= Durante la quimioterapia.  
 POST QX= Posterior a la quimioterapia.

## **CONCLUSIONES.**

Con éstos resultados se concluye que el SLT representa una urgencia oncológica y potencialmente letal, y se define por un conjunto de alteraciones metabólicas caracterizadas por hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia, producto de la lisis tumoral. Los pacientes portadores de una enfermedad onco-hematológica deben ser evaluados y estratificados para el riesgo de desarrollar SLT ya sea espontáneo o inducido tras el inicio del tratamiento citorreductor. El SLT se presenta en un 42% de los pacientes portadores de una enfermedad onco-hematológica como leucemias agudas, leucemia mieloide crónica, linfomas linfoblásticos y linfomas No Hodgkin de células grandes y éstos resultados coinciden con lo reportado anteriormente en la literatura médica. Es importante hacer incapié que el apego a las medidas preventivas y terapéuticas para el SLT (principalmente hidratación intravenosa, alcalinización de la orina, uso de alopurinol, y de ser necesarios diuréticos), reducen en un 52% el riesgo de desarrollar SLT. La tasa de mortalidad en pacientes que desarrollan SLT es de un 41% y que éstos resultados coinciden con lo reportado en la literatura médica. Una vez que el paciente ha desarrollado SLT, éste suele ser irreversible, quizá si se tuviera mejor apego a medidas de prevención y tratamiento para el SLT, uso de rasburicasa y empleo oportuno de hemodiálisis quizá disminuiría la tasa de mortalidad de éstos pacientes.

## **DISCUSIONES.**

En nuestro medio hospitalario sólo se utiliza alopurinol como hipouricemiante, sin embargo en países desarrollados se emplea Rasburicasa (enzima urato-oxidasa), catalizador de ácido úrico, fármaco que ha demostrado mejores resultados desde el primer día de su uso para disminuir niveles séricos de ácido úrico y menor mortalidad secundaria a SLT, sin embargo, por su alto coste no es empleado en nuestro país.

Es importante también puntualizar que todo paciente que ha desarrollado SLT es candidato a Terapia de Reemplazo Renal de forma oportuna así como de admisión a una Unidad de Cuidados intensivos para el monitoreo metabólico y hemodinámico continuos, lo cual sin duda alguna disminuiría la tasa de mortalidad de éstos enfermos.

## REFERENCIAS.

1. Barquero Romero J, Fernández IC, Hernández Saez C, et al. Síndrome de lisis tumoral espontáneo en una paciente con linfoma no Hodgkin. *Anales de Medicina Interna (Madrid)* 2005;22(8):387-389.
2. Taccone SF, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sark Y, Vincent JL. Characteristics and outcome of cancer patients in European ICUs. *Crit Care*. 2009;13:R15.
3. 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.
4. 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;83:360-370.
5. Higdon ML, Higdon JA. Treatment of Oncologic Emergencies. *American Family Physician* 2006;74:1873-1880.
6. Hochberg J, Cairo M. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica*. 2008;93:9-13.
7. Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. *Am J Med*. 1997;103:363-367.
8. Fassas AB, Desikan KR, Siegel D, Golper TA, Munshi NC, Barlogie B, et al. Tumor lysis síndrome complicating high-dose treatment in patients with multiple mieloma. *Br J Haematol*. 1999;105:938-41.
9. Gold JE, Malamud SC, LaRosa F, Osband Me. Adoptive chemoinmunotherapy using ex vivo activated memory T-cells and cyclophosphamide: tumor lysis syndrome of a metastatic soft tissue sarcoma. *Am J Hematol*. 1993;44:42-47.
10. Bilgrami SF, Fallon BG: Tumor lysis syndrome after combination chemotherapy for ovarian cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:521-524.
11. Shamseddine AI, Khalil AM, Wehbeh MH. Acute tumor lysis syndrome with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 1993;51:258-260.
12. Roveló JE, García FM, Alvarado C, Jiménez X, Aboharp Z, Sosa EE. Tumoral lysis síndrome: review article. *GAMO*.2010;9(4):175-179.

13. 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;93:1785-1877.
14. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127:3-11.
15. Simmons ED, Sonberg KA. Acute tumor lysis syndrome after intrathecal methotrexate administration. *Cancer*. 1991;67:2062-2065.
16. 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;34:123-127.
17. 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.
18. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. Tumor lysis syndrome in multiple myeloma after bortezomib (VALCADE) administration. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 1(30):623-625.
19. 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.
20. Burghi G, Berrutti D, Manzanares W. Síndrome de lisis tumoral en terapia intensiva: encare diagnóstico y terapéutico. *Med Intensiva*. 2010. Doi:10.1016/j.medin.2010.07.014.
21. Zojer N, Ludwig H. Hematological emergencies. *Ann Oncol*. 2007;18 Suppl 1:1145-1148.
22. 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;26:2767-2678.
23. Córdoba Sánchez B, Ramírez Sandoval JC. Sección VI Metabolismo (Trastornos del calcio). *Manual de Terapéutica Médica y Procedimientos de Urgencias INCMNSZ*. 6a. Ed. Mc Graw Hill. México 2011:363-372.
24. Guzman Uribe P. Sección VI Metabolismo (Hipercalemia). *Manual de Terapéutica Médica y Procedimientos de Urgencias INCMNSZ*. 6a. Ed. Mc Graw Hill. México 2011:344-351.

25. Madrigal Angulo JG. Sección VI Metabolismo (Trastornos del fósforo): Manual de Terapéutica Médica y Procedimientos de Urgencias INCMNSZ. 6a. Ed. Mc Graw Hill. México 2011:372-377.
26. Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, Schreiber Jr MJ. Tumor lysis síndrome. Semin Thromb Hemost. 2007;33:397-407.
27. Conger JD, Falk SA. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. J Clin invest. 1997;99:786-793
28. Carrillo Esper R, Vázquez Rangel A, Merino López M, Peña Pérez C, Nava López J, et al. Actualidades en disfunción renal aguda y terapia de soporte renal. Med Int Mex. 2013;29:179-191.

### CONSIDERACIONES ETICAS.

Debido a que el presente estudio es de tipo no experimental, descriptivo, observacional y ambispectivo, se considera una INVESTIGACION SIN RIESGO, ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>ENERO 2014</b>	<b>FEBRERO 2014</b>	<b>MARZO 2014</b>
<b>Entrevista con asesor de tesis.</b>	X		
<b>Diseño del Estudio.</b>	X		
<b>Asesoría.</b>	X	X	X
<b>Registro de Tesis</b>		X	
<b>Captación de pacientes.</b>	X	X	X
<b>Escrito de Marco Teórico.</b>	X	X	
<b>Análisis.</b>			X
<b>Entrega de Tesis</b>			X

INDICE.	PAG.
Presentación del trabajo.....	1
Dedicatorias.....	2
Agradecimientos.....	3
Resumen.....	5
Marco teórico.....	6
Justificación de la investigación.....	21
Objetivos de la investigación.....	21
Hipótesis.....	21
Diseño de la investigación.....	21
Material y métodos.....	22
Criterios de la selección de la muestra.....	22
Definición de variables.....	23
Resultados.....	25
Conclusiones y discusiones.....	34
Referencias.....	35
Consideraciones éticas.....	38
Cronograma de actividades.....	38