humv
HOSPITAL UNIVERSITARIO
MARQUÉS DE VALDECILLA

UC
UNIVERSIDAD
DE CANTABRIA

TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN HEMATOLOGÍA: MUCHO QUE APRENDER, MUCHO QUE RECORDAR
Organizado por la SEHH, FEHH

Síndrome de lisis tumoral

Eulogio Conde García
Madrid, 24 de Octubre de 2014

Síndrome de Lisis Tumoral

Caso Clínico

Varón de 23 años de edad diagnosticado de LLA pre-B. Antecedentes de deficiencia de G6PD.

Datos analíticos: Leucocitos: 160.000 / μL con 90% linfoblastos.
Hemoglobina es 7,5 g / dl.
Plaquetas es de 10.000 / uL.
Bioquímica: Electrolitos y función renal normales.
Ácido úrico es de 11,0 mg / dl.
LDH es 1.500 UI / L (normal, 100-250 UI / L).

Se planifica el tratamiento de inducción para conseguir una RC.

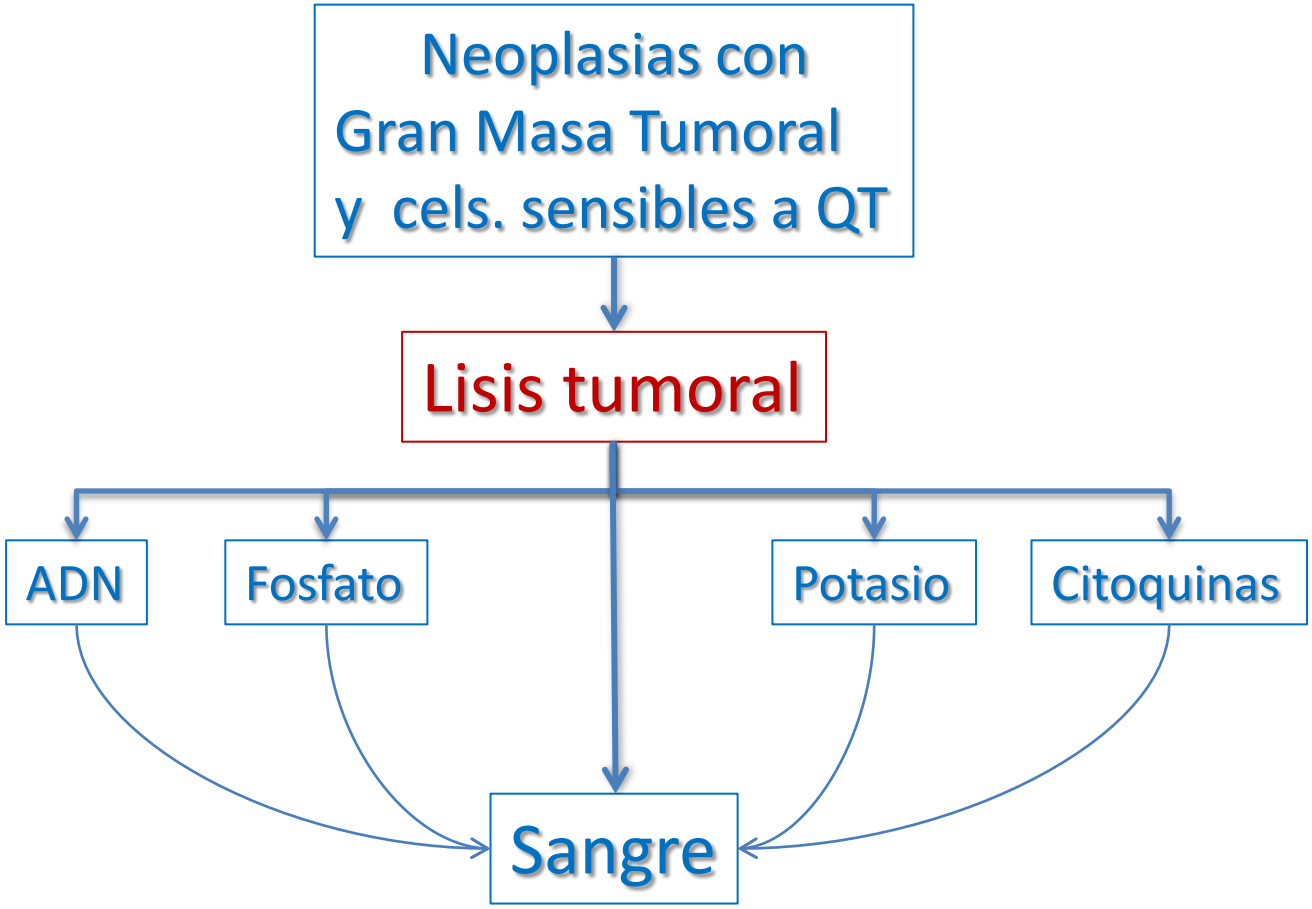
Preguntas

¿Cuál es el riesgo de desarrollar un síndrome de lisis tumoral (SLT)?
¿Cuál es el tratamiento óptimo para prevenir el SLT?
¿Cuál es el papel de la rasburicasa y de la alcalinización de la orina?

Blood 2012, 120:1993-02

Síndrome de Lisis Tumoral

Definición



Eulogio Conde García
humv
HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
UC
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Síndrome de Lisis Tumoral

Diagnóstico SLTL y SLTC

Definición de SLT analítico y clínico		
Alteración metabólica	**Criterios analíticos de SLT**	**Criterios clínicos de SLT**
Hiperuricemia (acido úrico)	• > 8.0 mg/dl (adultos) • > Limite normal (niños)	
Hiperfosfatemia	• > 4,5mg/dl (adultos) • > 6,5 mg/di (niños)	
Hiperpotasemia	• Potasio > 6,0 mmol/L	Arritmias o muerte súbita
Hipocalcemia	• Ca. corregido< 7,0 mg/dl	Arritmias, convulsiones, alteraci. neuromusculares (tetania, parestesias, calambres, broncoespasmos, laringoespasmos, signo de Trousseau, signo de Chvostel), hipotensión, muerte súbita
Fallo renal agudo	• ↑ Creatinina	Aumento de Cr Oliguria (diuresis <0,5 ml/hg/h)

SLTL: 2 o más valores de laboratorio anormales.
SLTC: SLTL + algún dato clínico.

Días -3 a +7

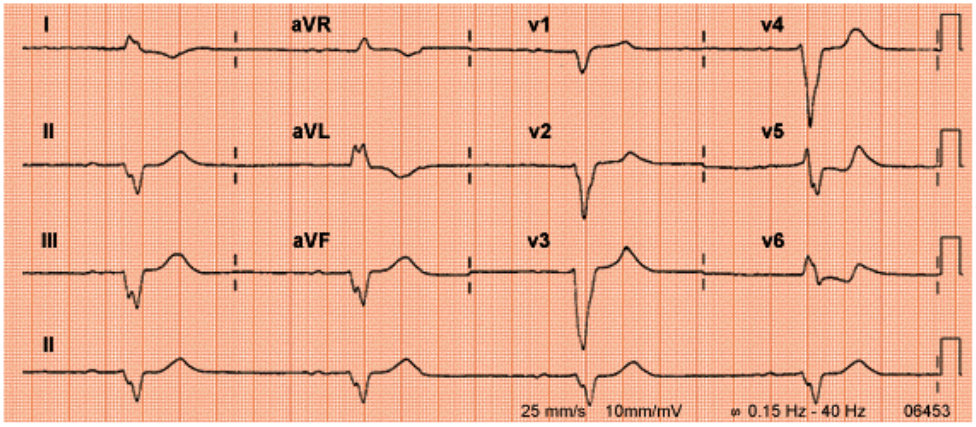
NEJM 2011

Síndrome de Lisis Tumoral

Hiperpotasemia. Clínica

Leve: 5,5 – 6,5 mEq/L
Moderada: 6,5 – 7,5 mEq/L
Grave: > 7,5 mEq/L

Alteraciones ECG y nivel de K
- 6,5-7 : Ondas T picudas / Bloqueos AV
- 7 – 8 : QRS ensanchado / P aplanada
- > 8: Arritmias ventriculares→ Para cardíaco



Manifestaciones Clínica

1. Digestivo
- Vómitos / Diarreas
- Distensión abdominal, Íleo

2. Neuromusculares
- Debildad muscular
- Calambres / Parestesias
- Parálisis flácida
- Hiporreflexia tendinosa
- Fasciculaciones musculares

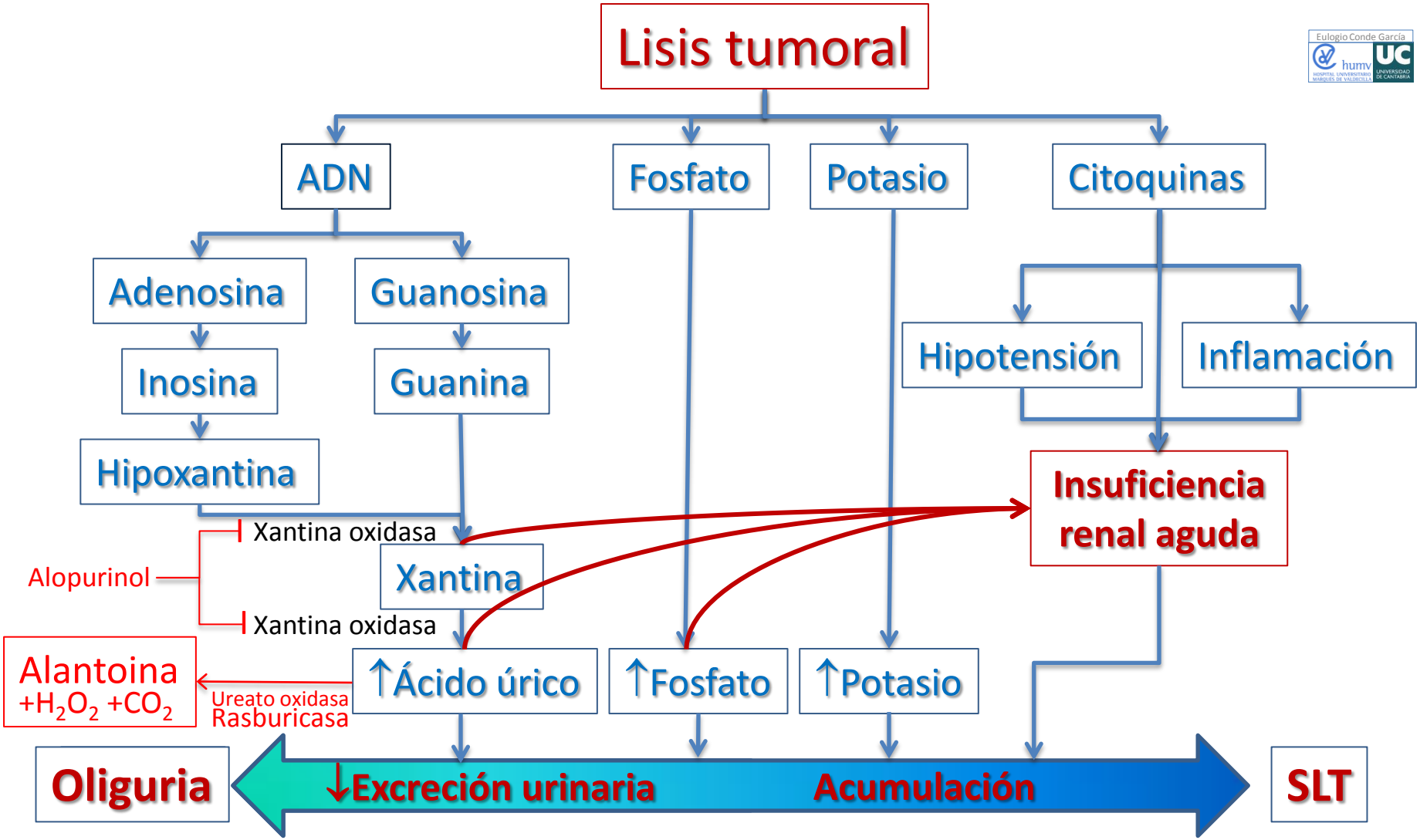
3. Cardíacas
- Arritmias cardíacas
- Muerte súbita

Eulogio Conde García
humv HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
UC UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Síndrome de Lisis Tumoral

Fisiopatología

NEJM 2011



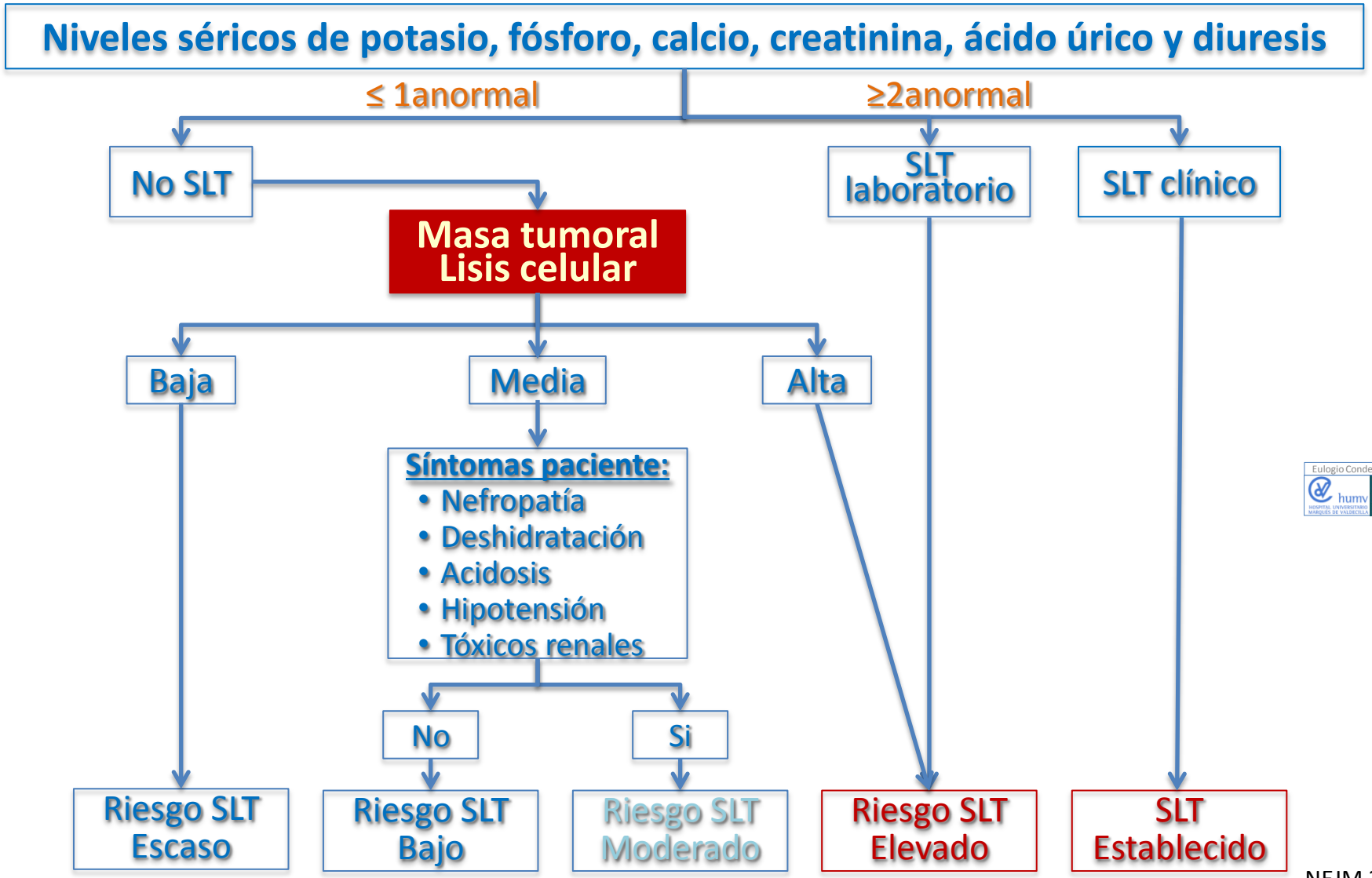
Síndrome de Lisis Tumoral

Factores de riesgo

Factores de riesgo que favorecen el SLT		
Categoría	**Factor de riesgo**	**Otras características**
Masa tumoral	Alta masa tumoral	Masas voluminosas (> 7-10 cms)
Lisis celular	• Íncide proliferativo ↑ • Sensibilidad cels. al ttº QT • Intensidad ttº QT • Dianas terapéuticas	• LA/Hiperleucocitosis • LBurkitt/LLb/LDCG/LNH-T • AcMo/ITK/Cetuximab • Tumores sólidos, ↑proliferación
Datos del paciente	• Nefropatía • Deshidratación • Acidosis • Hipotensión • Tóxicos renales	• Edad elevada • Oliguria • Cr ↑ • Ácido úrico ↑ • LDH ↑
Cuidados de soporte	• Hidratación inadecuada • Administrar K y P exógeno • Retraso en eliminar A.Urico	• Oliguria

Síndrome de Lisis Tumoral

Riesgo de desarrollar un SLT



NEJM 2011

Síndrome de Lisis Tumoral

Factores de riesgo en relación con el tipo de neoplasia

Estratificación del paciente por el riesgo			
Neoplasia	**Bajo**	**Intermedio**	**Alto**
LNH	LNH indolentes	LDCGB / Manto leucemizado*	L-Burkitt / LLb
LLA (Leucocitos)	< 50.000	50.000 – 100.000	> 100.000
LMA (Leucocitos)	< 10.000	10.000 – 50.000	> 50.000
LLC (Leucocitos)	< 10.000	10.000 – 100.000**	> 100.000**
LMC / MM		Crisis Blásticas / Proliferación ↑	Crisis Blásticas
Tumores sólidos#		Muy proliferativos	

* : Anti CD-20

** : Anti CD-20 / Fludarabina

\# : Antes era poco frecuente. Con tratamientos dirigidos→ Riesgo de SLT ↑

Dianas terapéuticas: AcMo / ITK / Cetuximab-cólon / Ca-endometrio / Ca-hepático

Eulogio Conde García humv UC

T Zuckerman et al, Blood 2012, 120:1993-02

Síndrome de Lisis Tumoral

Profilaxis en función del riesgo

La prevención del SLT es fundamental y se basa en:

1. Hidratación adecuada
2. Mantener la diuresis

Profilaxis en función del riesgo

Bajo Riesgo

- Hidratación
- Valoración clínica

↓

Monitorización

Riesgo Intermedio

- Hidratación
- Alopurinol
- Rasburicasa

↓

Si A. úrico ↑

Bajo Alto

- Hidratación
- Rasburicasa

72 h.

Úrico normal ↓ Alopurinol

Úrico Alto ↓ Rasburicasa

Eulogio Conde García humv UC

Síndrome de Lisis Tumoral

Tratamiento

1. Tratamiento de la hiperuricemia - I

A. Hidratación: 2.500 3.000 ml/m^2/d en adultos con SLT :
   1. Mejora la perfusión renal
   2. Mejora el filtrado glomerular
   3. Aumenta la eliminación de a.úrico y fosfato
   4. Minimiza la acidosis
   5. Mantener una diuresis > a 1-2 ml/kg/h.

B. Alcalinización de la orina→ No recomendada
   1. Eficaz para prevenir la cristalización del ácido úrico
   2. ↑ la precipitación del fostato de calcio en los riñones→ IRA
   3. ↑ precipitación de la xantina en los tejidos → IRA

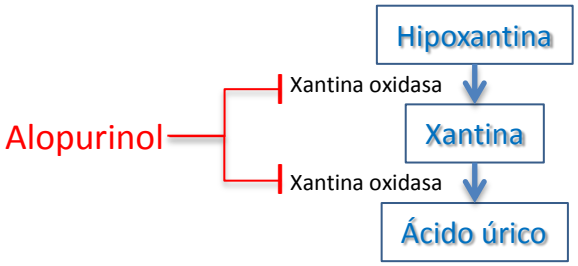
C. Diuréticos (furosemia):
   1. SI, si el paciente está bien hidratado
   2. Contraindicados en hipovolemia o en uropatía obstructiva

Síndrome de Lisis Tumoral

Tratamiento

1. Tratamiento de la hiperuricemia - II

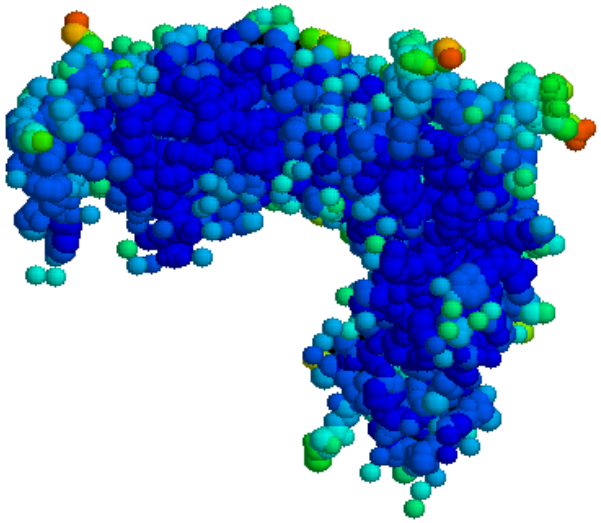
D. Alopurinol→ Si no hay Hiperuricemia y el riesgo de SLT es bajo/intermedio
   1. Previene la formación de ácido úrico
   2. No elimina el úrico ya formado (tarda 2-3 dias)
   3. Bloquea la xantina oxidada→ Aumenta Xantina→ Cristales



E. Rasburicasa→ Si hay hiperuricemia o alto riesgo de desarrollar un SLT (dosis única de 0,15 – 0,2 mgs/kg/)

Síndrome de Lisis Tumoral

Tratamiento. Rasburicasa



Ureato oxidasa recombinante

1. Mecanismo de acción

Ácido úrico $\xrightarrow{\text{Ureato oxidasa Rasburicasa}}$ Alantoina + H_2O_2 + CO_2

2. Eficacia

Disminución muy rápida del á. úrico (< 4 h)

3. Perfil de seguridad

- Evita el uso de bicarbonato
- No interacciona con medicamentos
- Reacciones a la infusión <1%
- Contraindicado en deficit de G6PDH

Eulogio Conde García
humv HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
UC UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Síndrome de Lisis Tumoral

Tratamiento

Tratamiento de las alteraciones electrolíticas	
Alteración	Recomendaciones
Hiperfosfatemia • Moderada • Severa	• Quelantes del fósforo: (Hidróxido aluminio / carbonato cálcico) • Hemodiálisis / Hemofiltración
Hipocalcemia • Asintomática • Sintomática	Nada Gluconato de calcio 50-100 mg/kg IV (monitorizar ECG)
Hiperpotasemia •Asintomática/Moderada •Sintomática / Grave	Sulfato de sodio 1g/kg / Monitorización ECG Gluconato de calcio 100-200 mg/kg IV lento Insulina Hemodiálisis / Hemofiltración

Eulogio Conde García
humv HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
UC UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Indicaciones de la leucoaféresis

Indicaciones de las leucoaféresis en las leucemias		
Neoplasia	Sintomático	Asintomático
LMA	> 50.000	> 100.000
LLA	> 150.000	> 300.000
LMC	> 150.000	NO
LLC	> 500.000	NO

Eulogio Conde García
humv HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
UC UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

T Zuckerman et al, Blood 2012, 120:1993-02

Síndrome de Lisis Tumoral

Caso Clínico. Respuestas

1. ¿Cuál es el riesgo de desarrollar un síndrome de lisis tumoral (SLT)?
   El riesgo de SLT es muy alto por:
   - Alta masa tumoral: Leucocitosis de 160.000/μL
   - Muy probable alta sensibilidad a la QT
   - Hiperuricemia
   - LDH elevada (1500 UI/L)

2. ¿Cuál es el tratamiento óptimo para prevenir el SLT?
   - Hiperhidratación
   - Reducir la hiperleucocitosis (corticoides, monoQT, leucoaféresis,…)
   - Reducir los niveles de ácido úrico
   - Vigilar y corregir los electrolitos si se alteran con el Ttº

3. ¿Cuál es el papel de la rasburicasa y de la alcalinización de la orina?
   Rasburicasa→ NO (contraindicada)
   - La degradación del Á.Urico por rasburicasa→ Alantoina+H_2O_2+CO_2
   - El H_2O_2 produce Metahemoglogulinemia y AH en pts con deficit G6PD

   Alcalinizar la orina→ NO (contraindicado)
   - Eficaz para prevenir la cristalización del ácido úrico
   - ↑ la precipitación del fostato de calcio en los riñones→ IRA
   - ↑ precipitación de la xantina en los tejidos→ IRA

Blood 2012, 120:1993-02

Síndrome de Lisis Tumoral
Conclusiones

1. Identificar a los pacientes que pueden desarrollar un SLT

2. Si el riesgo es elevado o el SLT ya está establecido
   a. Hiperhidratar→ Mantener la diuresis
   b. Rasburicasa
   c. Reducir la masa tumoral
   d. Corregir las alteraciones electrolíticas

3. Si persiste la IRA → Hemodiálisis / Hemofiltración

4. Tratar la neoplasia

Eulogio Conde García
humv HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA
UC UNIVERSIDAD DE CANTABRIA