



Revisión

Urgencias metabólicas en pacientes críticos con cáncer

Silvio A. Ñamendys-Silva^{1,2}, Marisol Hernández-Garay³, Francisco J. García-Guillén¹, Paulina Correa-García¹, Ángel Herrera Gómez⁴ y Abelardo Meneses-García⁵

¹Departamento de Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Cancerología. México. ²Departamento de Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México. ³Departamento de Anestesiología. Hospital ABC. México. ⁴Director General Adjunto Médico. Instituto Nacional de Cancerología. México. ⁵Director General, Instituto Nacional de Cancerología. México.

Resumen

Las alteraciones metabólicas graves que ocurren con frecuencia en pacientes oncológicos críticamente enfermos incluyen: hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral, alteraciones metabólicas asociadas a insuficiencia renal y acidosis láctica. Los enfermos oncológicos con urgencias metabólicas deben ser tratados en un departamento de oncología médica o en una unidad de cuidados intensivos. La mayor parte de las urgencias metabólicas se pueden tratar de forma adecuada cuando son identificadas de forma temprana. El clínico debe considerar, que el pronóstico de los pacientes oncológicos críticamente enfermos depende de su enfermedad primaria, las comorbilidades y las fallas orgánicas.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:1851-1859)

DOI:10.3305/nh.2013.28.6.6959

Palabras clave: Urgencias metabólicas. Cáncer. Cuidados intensivos. Cuidados críticos.

Introducción

Las alteraciones metabólicas que ponen en peligro la vida de pacientes oncológicos incluyen: hipercalcemia, hipocalcemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral, alteraciones metabólicas asociadas a insuficiencia renal y acidosis láctica. Las urgencias metabólicas pueden ocurrir en cualquier enfermedad oncológica y tienen la capacidad de causar disfunción de órganos vitales. Los enfermos oncológicos con urgencias metabólicas deben ser tratados en un departamento de oncología médica o en una unidad de cuidados intensivos. La encefalopatía se ha descrito como la principal

METABOLIC EMERGENCIES IN CRITICALLY ILL CANCER PATIENTS

Abstract

Severe metabolic alterations frequently occur in critically ill cancer patients; hypercalcemia, hypocalcemia, hyponatremia, tumor lysis syndrome, metabolic complications of renal failure and lactic acidosis. Cancer patients with metabolic emergencies should be treated in a medical oncology department or an intensive care unit. Most metabolic emergencies can be treated properly when they are identified early. The clinician should consider that the prognosis of critically ill cancer patients depends on their primary disease, comorbidities and organ failure.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:1851-1859)

DOI:10.3305/nh.2013.28.6.6959

Key words: Metabolic emergencies. Cancer. Intensive care. Critical care.

manifestación clínica de los trastornos metabólicos y puede variar desde el estado confusional hasta el coma. La exploración neurológica pocas veces evidencia datos clínicos de focalización. La presentación clínica de la encefalopatía metabólica es, por tanto, muy inespecífica. Sin embargo, signos asociados, tales como disnea, cianosis, ictericia, incremento o disminución de la frecuencia respiratoria, debilidad muscular, disminución de los reflejos osteotendinosos, trastornos del ritmo cardíaco (relacionado con hipocalemia, hipercalcemia o hipomagnesemia) pueden ser elementos claves para identificar el origen del trastorno metabólico. El diagnóstico definitivo se establece a través de pruebas de laboratorio y estudios de imagen. Los principales mecanismos fisiopatológicos de urgencias metabólicas en pacientes oncológicos críticamente enfermo son los siguientes:

1. Disfunción de órganos vitales, como pulmón, hígado, riñón y el tracto urinario relacionada con metástasis. Estas complicaciones son comunes en estadios avanzados de las diferentes enfermedades neoplásicas.

Correspondencia: Silvio Antonio Ñamendys-Silva.
Departamento de Terapia Intensiva.
Instituto de Cancerología.
Av. San Fernando No. 22. Col. sección XVI.
Delegación Tlalpan.
14090 México DF. México
E-mail: snamendys@incan.edu.mx

Recibido: 7-IX-2013.

Aceptado: 18-IX-2013.

2. Disfunción de órganos vitales relacionados con el tratamiento antineoplásico, principalmente quimioterapia intensiva.
3. Fenómenos paraneoplásicos debidos a la producción de sustancias biológicamente activas por las células tumorales.

Hipercalcemia

Definición, incidencia

Hipercalcemia se define como una concentración plasmática de calcio de más de 10,4 mg/dL. Es la urgencia metabólica más frecuente en pacientes con cáncer con una incidencia de 15-20 por cada 100.000 habitantes¹. A pesar de su frecuencia a menudo no se diagnóstica por falta de sospecha clínica, dado que los síntomas pueden ser relacionados con otras causas, en el contexto de la enfermedad, impidiendo un adecuado tratamiento que podría conllevar una mejoría clínica y de la calidad de vida^{2,4}. La frecuencia con que algunos tumores presentan hipercalcemia son: pulmón (27,3%); mama (25,7%); mieloma (7,3%); cabeza y cuello (6,9%); primario desconocido (4,7%); linfoma y/o leucemia, renal y gastrointestinal (4%).

Fisiopatología

El metabolismo del calcio está regulado por la paratohormona (PTH)^{2,4} que aumenta la reabsorción tubular y ósea de calcio, la calcitonina que disminuye la reabsorción ósea y disminuye la reabsorción tubular induciendo hiper calciuria y los metabolitos activos de la vitamina D (calciferol) como el 1-25 (OH) 2-D (calcitriol o D3) que promueven la reabsorción tubular de calcio. La hipercalcemia se debe al aumento de la movilización de calcio de los huesos y disminución tubular renal la excreción de calcio.

Osteolisis local

Es responsable del 20-30% de las hipercalcemias en pacientes con cáncer. Se presenta con cifras normales de fosfatos en sangre y disminuidas de paratohormona; es frecuente en pacientes con metástasis óseas extensas y la hipercalcemia. Está mediada por la producción local de factores como citocinas [TGF- α y β (factor transformador de crecimiento), TNF- α (factor de necrosis tumoral), TNF- β , IL-1 (interleukina-1), IL-2 (interleukina-2) e IL-6] (mieloma múltiple), prostaglandinas y proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea (PTHrP).

Hipercalcemia humoral

Responsable del 70-80% de las hipercalcemias, aunque tradicionalmente se relacionaba con la sobrepro-

ducción de paratohormona. El descubrimiento en 1987 de la PTHrP (proteína relacionada con la paratohormona), con efecto similar a la anterior, se ha visto que es la causante principal de este tipo de hipercalcemia (estimula la adenilato ciclasa ósea y renal aumentando la reabsorción osteoclástica, promueve la reabsorción renal de calcio y disminuye la absorción renal de fosfato). El aumento de la producción de calcitriol (un metabolito de la vitamina D3), como se observa en la mayoría de los casos de la enfermedad de Hodgkin y en algunos casos de linfomas no Hodgkin⁵. Se produce un aumento de la reabsorción ósea y una disminución del aclaramiento renal. Estos mecanismos son potenciados por la inmovilización, deshidratación, anorexia, náusea y vómito, que agravan la deshidratación y por tanto la hipercalcemia. Las terapias hormonales y las tiazidas pueden desencadenar o agravar la hipercalcemia. La hipercalcemia inducida por estos mecanismos por lo general responde a los corticosteroides^{2,6,7}.

Cuadro clínico y estrategia diagnóstica

Los síntomas de la hipercalcemia son múltiples e inespecíficos⁸. Los síntomas clásicos incluyen: letargo, confusión, anorexia, náuseas, estreñimiento, poliuria y polidipsia. Estos síntomas correlacionan con el grado de la hipercalcemia y la rapidez de inicio⁹. La exploración física es poco útil para hacer el diagnóstico de la hipercalcemia. Con frecuencia el enfermo se encuentra hipovolémico debido a las pérdidas excesivas de líquidos y poca ingesta. Los pacientes con hipercalcemia sin diagnóstico previo de enfermedad oncológica, deben ser explorados cuidadosamente en búsqueda de signos de malignidad. La hipercalcemia se diagnóstica por la medición de calcio sérico ionizado. Si se mide el calcio sérico total, se debe de corregir para el nivel de albúmina sérica. El calcio corregido se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula: calcio corregido = calcio total + $[0,8 \times (4,0 - \text{albúmina})]$. Se deben de monitorizar los niveles de creatinina, electrolitos, y fosfatasa alcalina. Un bajo nivel de cloro sérico (<100 mEq/L) es sugestiva de hipercalcemia maligna (10). La medición de los niveles de PTHrP no es necesarios para el diagnóstico, pero puede ser útil para comprender el mecanismo de la hipercalcemia y la evaluación de pronóstico y respuesta a bisfosfonato^{11,12}. Un estudio informó que los pacientes con niveles séricos de PTHrP superior a 12 pmol / L son menos sensibles a los bisfosfonatos y se asociaron con un mayor riesgo de hipercalcemia recurrente dentro de los 14 días¹³.

Tratamiento

Sin tratamiento, los síntomas de hipercalcemia ponen en peligro la vida del paciente por lo que se debe de realizar una intervención inmediata. La hipercalcemia grave es usualmente asociada con hipovolemia, y el primer paso en el tratamiento es la hidratación por vía intravenosa con

solución salina normal. El paciente puede requerir grandes volúmenes de líquidos, se pueden administrar durante la primera hora de 500 a 1.000 ml de solución salina normal y posteriormente continuar a un ritmo menor, hasta lograr una adecuada reposición del volumen intravascular y diuresis adecuada. Se debe tener cuidado durante la reanimación con volumen en enfermos con historia de insuficiencia cardíaca congestiva. La hipercalcemia leve puede ser tratada sin hidratación intravenosa. Los diuréticos de asa se deben evitar hasta alcanzar adecuada repleción del espacio intravascular, dado que la hipovolemia, que se traduce en hipoperfusión renal, puede disminuir la excreción renal de calcio. Se debe de medir con frecuencia el calcio sérico, eliminar fuentes de calcio y discontinuar el uso de fármacos que pueden aumentar el nivel de calcio, como los diuréticos tiazídicos y vitamina D. Los bifosfonatos bloquean la reabsorción osteoclástica del hueso y han revolucionado el tratamiento de la hipercalcemia maligna^{14,15}. Los bifosfonatos más utilizados para la hipercalcemia maligna son el pamidronato (60-90 mg IV durante 2-4 horas) y ácido zoledrónico (4 mg IV durante 15 minutos)¹⁶⁻¹⁸. El ácido zoledrónico debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, y la dosis debe ajustarse de acuerdo al cálculo del aclaramiento de creatinina. Calcitonina subcutánea o intramuscular puede alcanzar rápidamente los niveles bajos de calcio a un grado modesto, pero el efecto es usualmente es de corta duración^{19,20}. La administración nasal no es eficaz para el tratamiento de hipercalcemia²¹. Otros medicamentos incluyen: mitramicina y nitrato de galio, pero ambos se asocian con efectos adversos graves²²⁻²⁴. Estas drogas han caído en desuso desde la introducción de los bifosfonatos debido a su pobre perfil clínico (mayor toxicidad y baja eficacia). Los glucocorticoides son especialmente eficaces en los casos en que la hipercalcemia es causada por niveles elevados de vitamina D (1,25 (OH) 2D), como algunos linfomas, principalmente enfermedad de Hodgkin, (Prednisona 60 mg por vía oral una vez al día, Hidrocortisona 100 mg IV cada 6 horas)^{26,27}. La diálisis puede ser apropiada para los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva cuando no se pueden utilizar la hidratación agresiva y los bisfosfonatos^{28,29}. Las fuentes orales de fosfato deben ser eliminadas, y se debe interrumpir el uso de medicamentos que aumentan los niveles séricos de calcio. Se debe de proporcionar una adecuada hidratación, y algunos pacientes pueden beneficiarse del uso intermitente de los bifosfonatos, especialmente aquellos con enfermedad ósea metastásica. El tratamiento de la enfermedad subyacente con la quimioterapia y la radioterapia pueden controlar con éxito la hipercalcemia.

Hipocalcemia

Definición, incidencia

Se define hipocalcemia con un nivel de calcio sérico < 8,5 mg/dL. La hipocalcemia sintomática es una com-

plicación frecuente posterior a cirugía de tiroides con la resección accidental de la paratiroides y recientemente también ha sido descrito debido al uso de los bifosfonatos. Se observa en 39% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico y causa más complicaciones en pacientes con deficiencia de vitamina D preexistente. También puede ser una complicación de las metástasis osteoblásticas (cáncer de mama, cáncer de próstata) o síndrome de lisis tumoral³⁰.

Fisiopatología

La regulación de calcio es esencial para la función normal de las células, transmisión neural, estabilidad de la membrana, estructura ósea, coagulación y señalización intracelular. Del calcio corporal total, 99% se encuentra en los huesos y 1% está presente en los líquidos extracelulares. Dado que el calcio sérico está controlado por la PTH, la cirugía de la tiroides con resección accidental de la paratiroides puede causar hipocalcemia. Otras causas de hipocalcemia en pacientes con cáncer son hipoalbuminemia, hipomagnesemia debido a tratamiento con cisplatino, hiperfosfatemia, fármacos como calcitonina y bifosfonatos, y deficiencia de vitamina D relacionado con disminución de la ingesta³⁰.

Cuadro clínico y estrategia diagnóstica

Hipocalcemia aguda producir síncope, insuficiencia cardíaca congestiva y angina de pecho debido a sus múltiples efectos cardiovasculares. Otros síntomas son disnea debido a broncoespasmo y parestesias. El examen clínico puede revelar sequedad de la piel, psoriasis, cataratas, edema de papila, estridor, sibilancias, disfagia, bradicardia, galope y espasmos musculares (signo de Chvostek, signo de Trousseau), irritabilidad, confusión, alucinaciones y convulsiones. Hipocalcemia aguda causa prolongación del intervalo QT, que puede dar lugar a arritmias ventriculares. El diagnóstico se realiza mediante la determinación de calcio sérico y albúmina. Además deben realizarse mediciones de magnesio, fosforo, y otros electrolitos.

Tratamiento

Todos los pacientes tratados crónicamente con bifosfonatos deben recibir profilaxis con 500 mg oral de calcio y 400 UI de vitamina D una vez día³². Los pacientes sintomáticos con hallazgos clínicos clásicos de hipocalcemia aguda requieren una intervención inmediata, calcio IV, (100-300 mg de calcio en 5-10 min seguido por una infusión continua de calcio a 0,5 mg/kg/h con incremento hasta 2 mg/kg/h) hasta la repleción^{30,31}. La mayoría de los pacientes con hipocalcemia crónica son diagnosticados por sospecha clínica

y pruebas de laboratorio y son tratados con calcio por vía oral (1-3 g/día). La hipocalcemia sintomática puede dar lugar a colapso cardiovascular, hipotensión que no responde a la reanimación con líquidos y vasopresores, y arritmias. Cuando es reconocida y se instaura un tratamiento adecuado, la hipocalcemia tiene un buen pronóstico.

Hiponatremia

Definición, incidencia

La hiponatremia se define como una concentración sérica de sodio <130 mEq / L. En pacientes con cáncer se ha reportado una incidencia de hiponatremia del 4%³². Sus causas son múltiples^{2,6} y frecuentemente se observa en enfermos con cáncer de pulmón, sistema nervioso central, nasofaringe, duodeno, estómago, páncreas y próstata.

Fisiopatología

El sodio sérico está regulado por la sed, hormona anti-diurética (ADH), el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema renal. Los aumentos en la osmolaridad sérica por encima del rango normal estimulan osmoreceptores en el hipotálamo produciendo aumento de la sed y en los niveles circulantes de ADH. La ADH aumenta la re-absorción de agua libre. La aldosterona es sintetizada por la corteza suprarrenal y es regulada principalmente por los niveles de potasio sérico, produce absorción de sodio en la túbulo renal distal. El riñón en sujetos sanos regula el equilibrio de sodio independientemente de la ADH o la aldosterona, a través de variaciones en el grado de absorción de sodio en el túbulo distal. La hiponatremia puede clasificarse:

- a) Hiponatremia hipovolémica: agua corporal total (ACT), sodio corporal total y el volumen de líquido extracelular están disminuidos.
- b) Hiponatremia euvolémica, se incrementa ACT, mientras que el sodio total es normal. Hay un incremento discreto o moderado del volumen de líquido extracelular, pero no hay edema.
- c) Hiponatremia hipovolémica, en la que el sodio corporal total y el ACT están aumentados, mientras que el volumen de líquido extracelular esta notablemente aumentado, resultando en edema.

En los pacientes oncológicos la causa más frecuente de hiponatremia es el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD). Es causada por la secreción ectópica de la vasopresina. Como consecuencia hay un exceso de la reabsorción renal de agua, resultando en hiponatremia dilucional. Debido a la expansión de volumen, se disminuye la secreción de aldosterona, con pérdida progresiva de sal en la orina.

SSIHAD se presenta en pacientes con cáncer del pulmón de células pequeñas, pero también se ha reportado en cáncer de páncreas, linfomas, mesotelioma, tumores cerebrales primarios y metastásicos. También, es una complicación del tratamiento con alcaloides de la vinca, vinorelbina, agentes alquilantes (altas dosis de ciclofosfamida y menos frecuente con bajas dosis de ciclofosfamida, melfalán y clorambucil) y quimioterapia combinada incluyendo cisplatino. La hiponatremia es fisiológicamente significativa cuando produce hiposmolaridad extracelular y desviación de agua libre del espacio vascular al espacio intracelular. Aunque el edema celular es bien tolerado por la mayoría de tejidos, el edema cerebral puede poner en peligro la vida del enfermo. La nefropatía perdedora de sal puede ser secundaria a quimioterapia con cisplatino insuficiencia suprarrenal (disminución de la secreción de aldosterona), y cerebro perdedor de sal (asociada con cirugía intracraneal y hemorragia subaracnoidea). Los pacientes que se encuentran clínicamente hipovolémicos (hipotensión ortostática, taquicardia y rápida pérdida de peso), no oligúricos, presentan diuresis con altos niveles de sodio.

Cuadro clínico y estrategia diagnóstica

Las manifestaciones clínicas se relacionan con los desplazamientos osmóticos del agua que producen aumento del volumen del espacio intracelular, en particular turgencia de las células cerebrales o edema cerebral. Los principales síntomas son neurológicos, y su gravedad depende de la magnitud de la misma y de la velocidad de instauración^{33,34}. Los pacientes pueden cursar asintomáticos o quejarse de náuseas, cefalea, letargo, confusión mental y obnubilación. No suele haber estupor, convulsiones ni coma, al menos que, las concentraciones plasmáticas de sodio sean <120 mEq/L o descendan súbitamente³⁵. La muerte puede producirse por edema cerebral, herniación cerebral y paro respiratorio. Los enfermos con un comportamiento clínico crónico pueden estar asintomáticos, debido a que las neuronas eliminan solutos osmóticamente activos, protegiéndose contra el edema. El proceso diagnóstico se inicia con anamnesis y exploración física. La osmolaridad sérica es la primera medición a realizar. Una osmolaridad normal o elevada hará sospechar la presencia de solutos osmóticamente activos (glucosa, manitol) o de sustancias no osmóticas en exceso (lípidos, proteínas). Si la osmolaridad está disminuida se valorará el volumen extracelular del paciente y la osmolaridad urinaria. Una osmolaridad en orina menor a 100 mOsm/kg sugiere polidipsia o reprogramación del osmostato. Si es mayor de 100 mOsm/kg debemos de revisar el volumen extravascular³⁶. En el caso de hiponatremia hipotónica debemos evaluar el estado del volumen extravascular: presión arterial, presión venosa central, turgencia cutánea, perfusión tisular, urea y creatinina.

Hiponatremia hipotónica con volumen extracelular alto

En la hiponatremia hipotónica con volumen extravascular alto pero con disminución del volumen circulante efectivo (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática y síndrome nefrótico) se desencadenan respuestas encaminadas a la retención hidroelectrolítica con ganancia absoluta de agua y con concentración de sodio urinario disminuido, en general < 20 mEq/l. En la insuficiencia renal aguda o crónica existe retención hidroelectrolítica con excreción de agua disminuida y sodio urinario > 20 mEq/l.

Hiponatremia hipotónica con volumen extracelular bajo

Se asocia a signos de deshidratación y de disminución del volumen circulante efectivo, lo que induce el estímulo de la sed y de la secreción de la hormona anti-diurética, lo que tiende a reponer la volemia pero perpetúan la hiponatremia. La orina está concentrada, con osmolaridad > 200 mOsm/kg. Se produce en las siguientes situaciones:

1. Por pérdidas extrarrenales (vómitos, diarrea, sudoración excesiva), donde el sodio urinario suele estar disminuido (< 20 mEq/l).
2. Por pérdidas renales, debido al uso de diuréticos³⁷, uso de sustancias osmóticas, nefropatías intersticiales por pérdida de sal, hipoaldosteronismo. En estos casos se observa un sodio urinario > 20 mEq/l.

Hiponatremia hipotónica con volumen extracelular normal

En estos casos no hay datos de deshidratación ni edema. Las alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal) pueden producir hiponatremia. En la insuficiencia suprarrenal el déficit de aldosterona también predispone a la hiperpotasemia. Las enfermedades a nivel del eje hipotálamo hipófisis, que alteran el eje del cortisol pueden producir hiponatremia sin hiperpotasemia. La secreción inadecuada de hormona anti-diurética es la causa más frecuente de hiponatremia con volumen extravascular normal. Se caracteriza por una disminución de la osmolaridad sérica, sodio urinario alto (> 40 mEq/l), osmolaridad urinaria moderadamente elevada, volumen extravascular normal, función tiroidea, renal y suprarrenal normales y metabolismo del potasio y ácido base normales. Las tiazidas también pueden producir hiponatremia con volumen extravascular normal, si la pérdida de agua no es muy importante.

Tratamiento

La pseudohiponatremia isotónica no necesita tratamiento. La hiponatremia hipertónica requiere tratamiento de la causa que la produce. La hiponatremia hipotónica asintomática, debe tratarse corrigiendo la causa. Los enfermos con hiponatremia hipotónica hipervolémica se deben tratar con restricción de líquidos³⁸, sal, y diuréticos (furosemida); en la hiponatremia hipotónica euvolémica, se debe brindar restricción hídrica. En el SSIHAD, además de restricción hídrica y dieta rica en sal, se debe tratar la causa. Si no es suficiente se sugiere agregar furosemida o demeclociclina por vía oral³⁹.

La hiponatremia hipotónica sintomática siempre debe ser tratada. Hay que aumentar la natremia lentamente (1-2 mEq/L/hora), nunca más de 8-12 mEq/L en 24 horas⁴⁰, hasta un límite de seguridad y se suspenderá cuando el paciente se encuentre asintomático. Para la reposición hidrosalina, primero se debe calcular el déficit sodio y agua que presenta el paciente según la siguiente fórmula:

Déficit de sodio = $0,6 \times \text{peso (kg)}$ multiplicado por (sodio deseado menos sodio actual).

El aumento de sodio que se alcanzará con un litro de determinado cristaloides se calcula con la siguiente fórmula:

Cambio del sodio sérico = (concentración del sodio perfundido menos sodio sérico actual del paciente) dividido por agua corporal mas 114. Donde: Agua corporal es igual al peso multiplicado por (% agua). Sodio perfundido es igual al sodio que contiene un litro de suero preparado. De igual forma, se puede calcular la cantidad de suero que va a necesitar el paciente para alcanzar una concentración de sodio óptima: Volumen de suero (ml) es igual a (sodio que se desea aumentar) multiplicado por 1.000 dividido entre el cambio en sodio con el suero preparado.

Una vez conocida la cantidad de líquido necesaria y el ritmo de infusión, se puede iniciar el tratamiento, pero siempre con controles de sodio sérico cada 2-4 horas para comprobar una adecuada velocidad de reposición y evitar complicaciones⁴¹ como la mielinolisis central pontina⁴².

Tratamiento de la hiponatremia y SSIHAD

Las medidas profilácticas para disminuir el riesgo de hiponatremia incluyen; el tratamiento de diarrea aguda, vómitos o hidratación antes del inicio de quimioterapia. Restricción de líquidos a 500 ml/día, o mantener diuresis > 500 ml al día^{2,6}. Muchos enfermos mejoran solo con la restricción de líquidos, sin embargo, el cumplimiento puede ser inadecuado, dado que la hormona anti-diurética estimula la sed. Demeclociclina (300-600 mg por vía oral dos veces al día), un antagonista de los receptores V2 de vasopresina que interfiere con la respuesta de los túbulo colectores a vasopresina

ectópica. La hiponatremia se convierte en un situación de emergencia cuando los niveles séricos caen por debajo de 120-115 mEq/L.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Definición, incidencia, fisiopatología

El SLT se produce por una rápida liberación de productos intracelulares procedentes de la lisis masiva de células malignas a nivel sanguíneo, ya sea de forma espontáneamente o relacionado con quimioterapia o radioterapia. Hande y Garrow⁴³ reportaron una incidencia del 42% en 102 pacientes con linfoma no Hodgkin de alto grado, aunque la incidencia de SLT con significado clínico fue solo del 6%⁴³. El SLT ha sido reportado con frecuencia en enfermos con leucemia linfoblástica aguda y linfoma no Hodgkin de alto grado, en particular linfoma de Burkitt. Otras enfermedades hematológicas como leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple, son asociadas con menor frecuencia con SLT. Las medidas profilácticas han disminuido la incidencia de este síndrome. El SLT, se caracteriza por hiperuricemia aguda, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperazotemia o insuficiencia renal aguda, pudiendo ocurrir de forma aislada o combinada. La hipocalcemia se origina de la precipitación del fosfato de calcio en los tejidos blandos secundaria al desarrollo agudo de hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia es el factor precipitante de insuficiencia renal aguda (secundaria a la precipitación de cristales de fosfato de calcio en los túbulos renales). En pacientes con hiperuricosuria e hiperuricemia relacionado con alta tasa de rotación de células, se puede observar insuficiencia renal aguda espontánea debido a precipitación de cristales de ácido úrico en los túbulos renales. Se pueden desarrollar cálculos de ácido úrico en la pelvis renal.

La gravedad del síndrome se ve favorecido por enfermedad extensa (tumores voluminosos a nivel retroperitoneal o intra-abdominal, lactato deshidrogenasa elevada, leucocitos elevados) e insuficiencia renal preexistente ya que el ácido úrico, potasio y fosfato son excretados por vía renal después de la reabsorción y secreción tubular^{2,44}.

Cuadro clínico y estrategia diagnóstica

Los signos y síntomas son inespecíficos, de forma general los pacientes tienen antecedentes de haber iniciado recientemente quimioterapia, la diuresis puede disminuir y el paciente puede manifestar síntomas de uremia o sobrecarga de volumen, convulsiones y arritmias. Se caracteriza por hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y azotemia o insuficiencia renal aguda. Hiperpotasemia puede desencadenar arritmias cardíacas letales. Hiperfosfatemia e hiperuri-

cemia puede iniciar insuficiencia renal aguda, debido a la precipitación de cristales de ácido úrico y/o fosfato cálcico en los túbulos renales. La hipocalcemia puede causar calambres musculares, arritmias cardíacas y tetania. Se recomienda la medición de electrolitos séricos, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina con intervalos de tiempo cortos durante 3-4 días después de iniciar terapia citotóxica en sujetos de alto riesgo. El SLT requiere dos o más de las siguientes alteraciones metabólicas: ácido úrico > 8 mg/dl, potasio > 6,0 mEq/L, fósforo > 4,5 mg/dl y calcio corregido < 7 mg/dl^{45,46}. La definición clínica de SLT requiere las alteraciones metabólicas previamente descritas además de incremento de los niveles de creatinina (0,3 mg/dl o una sola medición mayor a 1,5 veces el límite superior normal para la edad sino se conoce la creatinina previa, diuresis < 0,5 ml/kg/hora durante 6 horas)⁴⁷, arritmias cardíacas, convulsiones o muerte.

Tratamiento

El tratamiento óptimo de los enfermos con SLT debe dirigirse a preservar la función renal y prevención de arritmias e irritabilidad neuromuscular. Todos los pacientes en riesgos de SLT deben recibir hidratación intravenosa para mejorar rápidamente la perfusión renal y filtración glomerular. Se recomienda hidratación con 2.500 a 3.000 ml/m²/día en enfermos de alto riesgo. En pacientes en quienes se alcanzó adecuado nivel de hidratación y continúan con gasto urinario bajo, se sugiere la administración de diuréticos de asa (p.e. furosemida) para promover la diuresis, la meta es promover diuresis al menos de 2 ml/kg/hora⁴⁷. La hiperuricemia se debe evitar (ácido úrico sérico < 10 mg/dL). Administrar alopurinol por 2-3 días previo a la administración de quimioterapia. El alopurinol puede ser administrado por vía intravenosa en pacientes en los que no es posible utilizar la vía oral por inestabilidad hemodinámica^{48,49}. Pacientes de alto riesgo, como los portadores de tumores con elevada tasa proliferativa, alta carga tumoral (leucocitos > 50 × 10⁹/L, lactato deshidrogenasa elevada y tumores grandes) y enfermedad quimio-sensible, pueden beneficiarse de urato oxidasa recombinante (rasburicasa, enzima que degrada el ácido úrico a alantoina)^{46,50,51}, autorizado solo en el tratamiento de pacientes pediátricos. Los enfermos con SLT establecido debe ser ingresado al hospital para monitoreo cardíaco. Alopurinol previene la formación de ácido úrico a través de la inhibición de la xantina oxidasa, la dosis estándar recomendada, es 300-900 mg, administrados por vía oral una o dos veces por día. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe disminuirse en base al aclaramiento de creatinina, se sugiere disminuir la dosis 50% en pacientes con requerimientos de sustitución de la función renal con hemodiálisis⁵². La disminución del ácido úrico se observa 2-3 días después del inicio del alopurinol dado que previene la formación de ácido úrico adicional, pero no disminuye el nivel de

ácido úrico. Se recomienda alopurinol intravenoso a razón de 200-400 mg/m²/día en pacientes adultos^{48,53}. La alcalinización de la orina incrementa la solubilidad del ácido úrico pero disminuye la solubilidad del fosfato cálcico⁴⁷. Debido a que es más difícil corregir la hiperfosfatemia que la hiperuricemia, la alcalinización de la orina se debe evitar en pacientes con SLT⁴⁷. La hipercalemia es una de las manifestaciones más peligrosas del SLT debido a que puede causar arritmias graves y muerte súbita. Las manifestaciones clínicas usualmente aparecen cuando el potasio es > 6,5 mEq/L, entre las que se encuentran: debilidad, parestesias, arreflexia, parálisis muscular ascendente que progresa hasta cuádruplejía flácida y paro respiratorio. Pueden aparecer cambios electrográficos progresivos tales como ondas T picudas, bloqueo AV de primer grado, ensanchamiento QRS, depresión del ST, fibrilación ventricular y asitolia^{54,55}. La hipercalemia leve (5,5-6,5 mEq/L) se trata con restricción de potasio en la dieta. En estos casos se recomienda la administración de resinas de intercambio iónico. En la hipercalemia moderada (6,5-7,5 mEq/l) sin alteraciones electrocardiográficas, además de las medidas para hipercalemia leve, se recomienda la administración de 1-2 ampulas de dextrosa al 50% con 10 unidades internacionales de insulina rápida en 15-30 minutos, bicarbonato de sodio. La hipercalemia grave con alteraciones electrocardiográficas (>7,5 mEq/L), además de las medidas descritas para hiperpotasemia moderada, se debe administrar gluconato de calcio por vía intravenosa (10-30 ml al 10% a pasar a un ritmo de 2-5 ml/minuto, dependiendo de la respuesta electrocardiográfica, pudiendo repetirse si los cambios electrocardiográficos no revierten). Se deberá considerar la sustitución de la función renal con hemodiálisis cuando el enfermo no ha conservado la diuresis y las medidas habituales no son suficientes para controlar los niveles de potasio.

Acidosis Láctica

La acidosis láctica debido a una neoplasia fue descrita por primera vez en pacientes con leucemia aguda de por Field et al en 1963⁵⁶. La acidosis láctica es reportada de forma ocasional en pacientes con cáncer como causa de acidosis metabólica. Entre los pacientes con cáncer, acidosis láctica espontánea puede ocurrir, en pacientes con enfermedades hematológicas y problemas linfoproliferativos así como en tumores sólidos, además ha sido descrita en pacientes con cáncer de mama, colon, ovario y cáncer de pulmón. La aparición de acidosis metabólica en los pacientes con cáncer es un signo de mal pronóstico. La sintomatología de la acidosis láctica puede incluir: taquipnea, taquicardia, dolor abdominal y hepatomegalia.

El mecanismo de la acidosis metabólica es multifactorial e incluye metástasis y disfunción hepática que conducen a la menor utilización de lactato por gluconeogénesis hepática⁵⁷.

Definición y fisiopatología

Acidosis láctica se define con $\text{pH} \leq 7,35$ con una concentración sérica de lactato ≥ 5 mEq/L⁵⁸. El lactato es un producto de la glicólisis, metabolizado principalmente a nivel hepático (50%), a nivel renal (20%). La función hepática y el flujo sanguíneo hepático son factores importantes en el aclaramiento de lactato. El aclaramiento renal de lactato ocurre en la corteza y esta área es muy sensible a la disminución del flujo sanguíneo. Además el músculo estriado, el corazón y el cerebro también metabolizan lactato. En condiciones metabólicas basales los niveles arteriales de lactato normal se encuentran entre 0,5-1 mEq/L, este valor representa el balance entre la producción y consumo de lactato. Tradicionalmente, los niveles elevados de lactato, se observan en pacientes hemodinámicamente inestables y frecuentemente son reflejo del choque circulatorio, hipoxemia o ambos⁵⁹. La monitorización del pH, déficit de base, o anión GAP pueden fallar en la detección de hiperlactatemia. Las mediciones del exceso de base y el anión GAP reflejan los niveles de lactato en acidosis láctica pura. En pacientes críticamente enfermos con estados de bajo flujo, la hiperlactatemia es usualmente de origen hipóxico⁵⁹. Existe suficiente evidencia que indica que las células tumorales a diferencia de las células normales cuentan con una desproporcionada glicólisis anaerobia. Debido a esto, las células tumorales producen grandes cantidades de lactato, lo que puede conducir a un desequilibrio entre la producción de lactato por las células tumorales y su utilización por el hígado. La importancia del metabolismo hepático para evitar acumulación de ácido láctico, explica porque los pacientes con compromiso de la función hepática tienen mayor riesgo para desarrollar acidosis láctica. En los pacientes con cáncer, puede haber compromiso de la función hepática cuando cursan con metástasis hepática que sustituye parte sustancial del parénquima hepático. En pacientes con leucemias y linfomas, la acidosis láctica usualmente ocurre en pacientes adultos y tienen mal pronóstico⁵⁸. La afectación hepática se presenta con frecuencia y en una gran proporción de pacientes contribuyen a la aparición de hipoglucemia.

Tratamiento

La acidosis láctica generalmente se desarrolla en pacientes con enfermedad extensa y con frecuencia progresa rápidamente. Incluso con el máximo tratamiento de apoyo, son comunes las tasas de mortalidad del 60% al 90%⁶⁰. El desarrollo de acidosis puede causar arritmias cardíacas e hipotensión con el potencial colapso cardiovascular, por lo que está indicado un enfoque terapéutico agresivo que incluye lo siguiente: mantener adecuada presión arterial, es posible utilizar líquidos y vasopresores con el objetivo de evitar hipo-

perfusión tisular que conduce a mayor acumulación de ácido láctico. El uso de bicarbonato de sodio es controversial porque estudios controlados no han demostrado mejoría en el pronóstico. Sin embargo, en pacientes con acidosis con repercusión en su estado hemodinámico con mala respuesta a vasopresores, puede ser de utilidad bajo un estricto juicio clínico. En general la quimioterapia es la única medida eficaz para corregir la acidosis láctica asociada con malignidad^{58,61}. Lo esencial en el tratamiento de la acidosis láctica es la identificación de la causa desencadenante.

Conclusión

Las urgencias metabólicas en pacientes oncológicos críticamente enfermos ponen en peligro la vida. Estas condiciones deben ser reconocidas rápidamente para disminuir los efectos negativos sobre la calidad de vida y supervivencia. La mayor parte de las urgencias metabólicas se pueden tratar de forma adecuada cuando son identificadas de forma temprana. El clínico debe considerar, que el pronóstico de los pacientes oncológicos críticamente enfermos depende de su enfermedad primaria, las comorbilidades y las fallas orgánicas.

Referencias

1. Rottey S, Van Belle S. Hypercalcemia. In Kosmidis P, Schrijvers D, Andre F, Rottey S, eds. *ESMO Handbook of oncological emergencies*. London, Taylor & Francis, 2005, 68-75.
2. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 322-334.
3. Solimando DA. Overview of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 38 (Suppl 3): S4-S7.
4. Lamy O, Jenzer-Closuita, Burckhardt P. Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease. *J Intern Med* 2001; 250: 73-9.
5. Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: the major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1993;82:1383-94.
6. Nelson KA, Walsh D, Abdullah O, McDonnell F, Homsy J, Komurcu S, et al. Common complications of advanced cancer. *Semin Oncol* 2000;27:34-44.
7. Body JJ. Current and future directions in medical therapy: hypercalcemia. *Cancer* 2000; 88: 3054-8.
8. Deftos LJ. Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31: 141-58.
9. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: calcium [published correction appears in *Lancet* 2002; 359: 266]. *Lancet* 1998; 352: 306-11.
10. Mundy GR, Guise TA. Hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 1997;103: 134-45.
11. Pecherstorfer M, Schilling T, Blind E, Zimmer-Roth I, Baumgartner G, Ziegler R, et al. Parathyroid hormone-related protein and life expectancy in hypercalcemic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1268-70.
12. Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer* 1994; 73: 2223-30.
13. Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet* 1993; 341: 1611-3.
14. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19: 80-100.
15. Berenson JR, Lipton A. Bisphosphonates in the treatment of malignant bone disease. *Annu Rev Med* 1999; 50: 237-48.
16. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med* 1993; 95: 297-304.
17. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
18. Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, Edmonds PM, Patel S, Steering Group. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med* 2004; 18: 418-31.
19. Ljunghall S. Use of clodronate and calcitonin in hypercalcemia due to malignancy. *Recent Results Cancer Res* 1989; 116: 40-5.
20. Warrell RP Jr, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS. Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia: a randomized, double-blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 1988; 108: 669-74.
21. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 18-9.
22. Perlia CP, Gubisch NJ, Wolter J, Edelberg D, Dederick MM, Taylor SG, III. Mithramycin treatment of hypercalcemia. *Cancer* 1970; 25: 389-94.
23. Deftos LJ, Neer R. Medical management of the hypercalcemia of malignancy. *Annu Rev Med* 1974; 25: 323-31.
24. Thurlimann B, Waldburger R, Senn HJ, Thiebaud D. Pllicamycin and pamidronate in symptomatic tumor-related hypercalcemia: a prospective randomized crossover trial. *Ann Oncol* 1992; 3: 619-23.
25. Leyland-Jones B. Treating cancer-related hypercalcemia with gallium nitrate. *J Support Oncol* 2004; 2: 509-16.
26. Ralston SH, Gardner MD, Dryburgh FJ, Jenkins AS, Cowan RA, Boyle IT. Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticosteroids/calcitonin in treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* 1985; 2: 907-10.
27. Binstock ML, Mundy GR. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1980; 93: 269-72.
28. Camus C, Charasse C, Jouannic-Montier I, Seguin P, Tulzo YL, Bouget J, et al. Calcium free hemodialysis: experience in the treatment of 33 patients with severe hypercalcemia. *Intensive Care Med* 1996; 22: 116-21.
29. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, Kim YS, Yoon YS, Bang BK. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996; 72: 424-8.
30. Beach C. Hypocalcemia. <http://emedicine.medscape.com/article/241893-overview> (25.04.2013)
31. Tanvetyanov T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Onc* 2006; 17: 897-907.
32. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 192-7.
33. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-9.
34. Arieff AI, Guisado R. Effects of the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic status. *Kidney Int* 1976; 10: 104-16.
35. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine* (Baltimore). 1976; 55: 121-9.
36. Cea Calvo L, Martínez AJ, Torres JA. Trastornos hidroelectrolíticos. En: Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 5ª ed. Madrid: 2003. pp. 677-98.
37. Ashraf N, Locksley R, Arieff AI. Thiazide induced hyponatremia associated with death or neurologic damage in outpatients. *Am J Med* 1981; 70 (6): 1163-8.

38. Gross P, Reimann D, Neidel J, Doke C, Prospert F, Decaus G, et al. The treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int Suppl* 1998; 64: S6-S11.
39. Verbalis JG. Hyponatremia and hyposmolar disorders. En: Greenberg A, editor. *Primer on kidney diseases*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1998. pp. 57-63.12.
40. Karp BI, Lauren R. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine* (Baltimore). 1993; 72: 359-73.
41. Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 241-98,682-821.15.
42. Lauren R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 57-62.
43. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 94: 133-9.
44. Altman A. Acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28: 3-8.
45. Halfdanarson TR, Hogan WJ, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006 Jun; 81 (6): 835-48. Review. Erratum in: *Mayo Clin Proc* 2006 Nov; 81 (11): 1509.
46. Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004; 127: 3-11.
47. Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1844-54.
48. Feusner J, Farber MS. Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28 (2, suppl. 5): 13-8.
49. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Straz S, Anderson SA, Cederberg D, Honhneker JA. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of an international compassionate use study. *Cancer* 2003; 98:1048-54.
50. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage G, Bron D, Sanz MA, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003; 98: 1048-54.
51. Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, Shen V, Shenoy S, Blaney S, et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005; 19: 34-8.
52. Spinazzé S, Schrijvers D. Metabolic emergencies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58 (1): 79-89.
53. Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, Anderson SA, Cederberg D, Honhneker JA. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1758-63.
54. Gennari FJ. Disorders of potassium homeostasis: hypokaliemia and hyperkaliemia. *Crit Care Clin* 2002; 18 (2): 273-88.
55. Kuvin JT. Electrocardiographic changes of hyperkaliemia: images in clinical medicine. *N Engl J Med* 1998; 338 (10): 662.
56. Field M, Block JB, Rall DP. Lactic acidosis in acute leukemia. *Clin Res* 1963; 11: 193-7.
57. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, Pui CH, Behm FG, Sandlund JT, et al. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies: case report and review of the literature. *Cancer* 2001; 92: 2237.
58. De Backer D. Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 2003; 29 (5): 699-702.
59. Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 114-9.
60. Van der Beek A, de Meijer PH, Meinders AE. Lactic acidosis: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med* 2001; 58: 128.
61. Archer S, Bache-Wiig B. Lactic acidosis B associated with solid tumors. *Minn Med* 1986; 69: 511-4.