

## SÍNDROME DE LISIS TUMORAL AGUDO

Autor: Dr. Darío Barsotti\*

\*Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. "J P Garrahan"

### INTRODUCCIÓN

Denominamos síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA) al cuadro generado por la liberación, espontánea o provocada por el tratamiento, del contenido intracelular de las células neoplásicas en el torrente sanguíneo, con su tétrada característica de alteraciones metabólicas: hiperuricemia, hiperfosfatemia, hiperpotasemia e hipocalcemia y las alteraciones clínicas que estas generan: insuficiencia renal, arritmias cardíacas, convulsiones y muerte.<sup>1-4</sup>

Constituye, si eliminamos a las infecciones, la emergencia oncológica más frecuente, y, puesto que la mayoría de los casos ocurren antes de comenzar o al principio del tratamiento, puede generar morbi mortalidad que afecta los resultados y la adecuada continuidad de la terapéutica instaurada<sup>4</sup>.

El objetivo de esta guía es suministrar información adecuada y completa del manejo de esta frecuente situación, tanto para quien se dedica al cuidado de los niños con cáncer, como para el pediatra general que se enfrenta ante esta patología en el contexto de su práctica habitual.

### FISIOPATOLOGÍA

Como lo dice su definición, el origen de las alteraciones que observamos se debe a la liberación masiva de ácidos nucleicos, potasio y fósforo, motivado por la destrucción de células tumorales.

La liberación de ácidos nucleicos lleva a un aumento en la producción de uratos (Figura 1), los cuales, al llegar a una concentración crítica, precipitan en los túbulos renales en forma de cristales y generan daño local y el subsiguiente daño renal. Los factores que predisponen a esto último son la deshidratación previa, la orina ácida (por disminución de la solubilidad), el daño renal preexistente, la infiltración por células neoplásicas y/o la obstrucción del flujo urinario.<sup>1-4</sup>

La liberación masiva de fósforo (los linfoblastos poseen hasta cuatro veces más fósforo que las células normales) al torrente sanguíneo supera su capacidad de reabsorción y/o utilización y produce, cuando la razón fósforo/calcio plasmática se aproxima a 60, la precipitación de fosfato de calcio en los tejidos (con manifestaciones a nivel cutáneo y de las conjuntivas). Esta precipitación puede ser exacerbada por la alcalinización a nivel del túbulo renal y puede sumar más daño al ya provocado por el ácido úrico. Además, lleva a una disminución aguda del calcio sérico, con aumento de los niveles de paratohormona y, por ende, disminución de la reabsorción de fosfatos a nivel renal, que aumenta el riesgo de precipitación a nivel tubular y, más importante, lleva a la aparición de síntomas asociados a hipocalcemia: neuromusculares, neurológicos y, eventualmente, la muerte por arritmias cardiovasculares. Por último, la liberación de potasio, sumada a las alteraciones de su excreción por el daño renal más la acidosis secundaria, constituye el terreno fértil para la aparición de la hiperkalemia que es, si bien afortunadamente no la más frecuente, la más temida alteración metabólica, dado el riesgo de arritmias potencialmente fatales que provoca.<sup>1-4</sup>

### CLASIFICACIÓN

Según la clasificación propuesta por Cairo et al<sup>1</sup>, el SLTA puede ser:

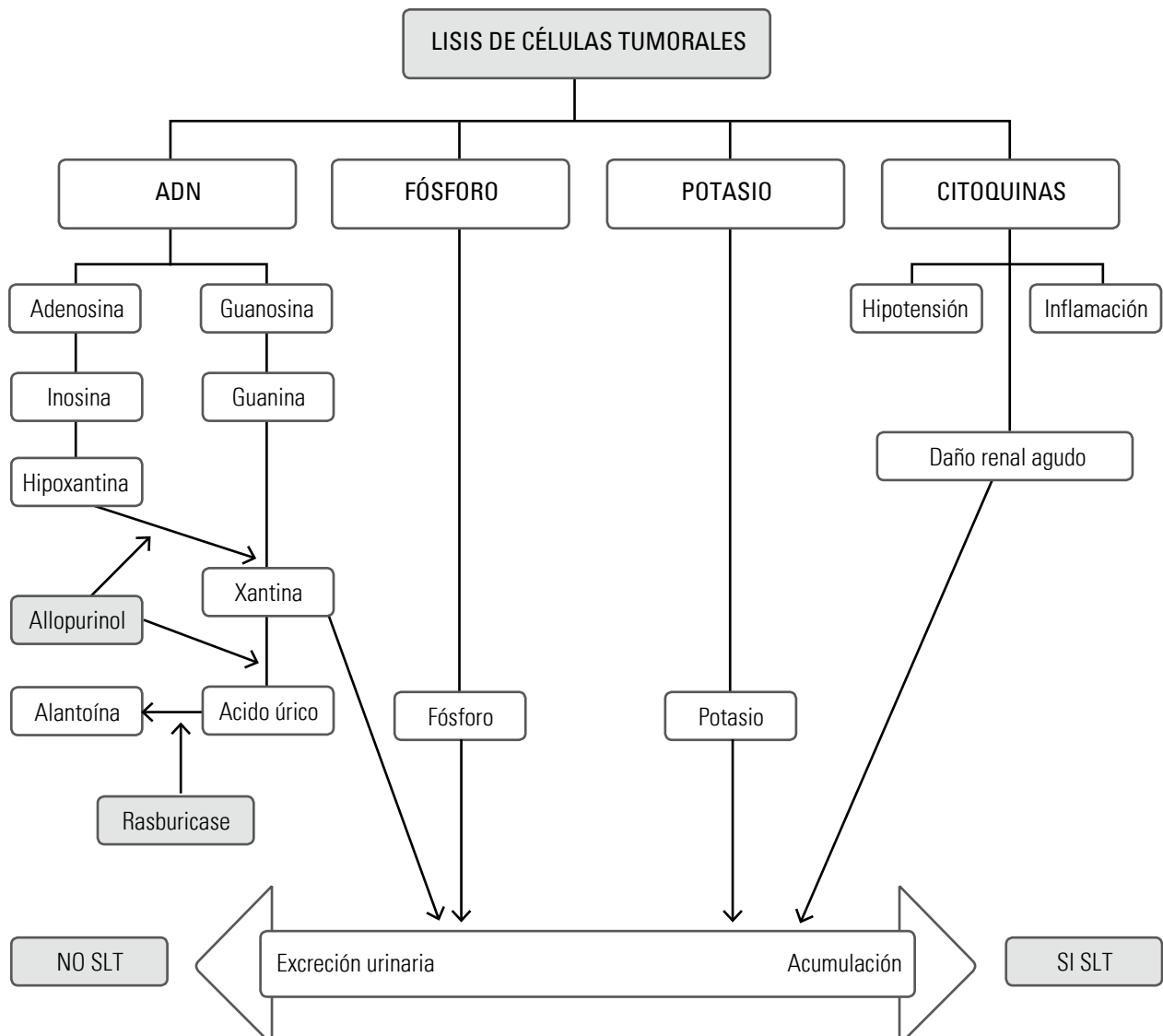
#### *Bioquímico o metabólico o de laboratorio*

Se define por la alteración de 2 o más de los siguientes parámetros de laboratorio en forma simultánea: hiperuricemia por encima del valor máximo normal según edad (7 mg%), hiperfosfatemia: fósforo mayor a 6,5 mg/dl, hiperkalemia: potasio mayor 6 mEq/l. Estas alteraciones deben producirse dentro de los tres días anteriores o los siete posteriores a la instauración del tratamiento de la enfermedad de base.<sup>1-3,5</sup>. Si bien la definición inicial de Cairo y Bishop incluye como criterio el aumento de los valores de laboratorio de 25 % sobre el valor inicial, otros consideran (concepto que se comparte en nuestro servicio) que solo agrega complejidad y que, salvo en aquellas situaciones donde dicho aumento genera un nivel anormal, carece de importancia clínica

#### *Clínico*

Se define como clínico, cuando a las alteraciones metabólicas ya descritas, se agregan el aumento del nivel de creatinina plasmática y/u oligoanuria, convulsiones, arritmias cardíacas o muerte. Es de hacer notar que, pese a que la hipocalcemia no es considerada criterio diagnóstico de laboratorio, cualquier manifestación clínica neuromuscular que esta produzca constituye, de por sí, síndrome de lisis tumoral agudo.<sup>1,2,5</sup>

Figura 1. Resumen fisiopatológico de la lisis tumoral



Fuente: elaboración propia.

### EPIDEMIOLOGÍA Y EVALUACIÓN DE RIESGO

Los reportes de síndrome de lisis tumoral agudo varían en la literatura desde un 4,4% a un 42% para el metabólico y del 5% al 10% para el clínico. Esta gran variabilidad se debe a las dificultades para obtener una única definición y criterios diagnósticos para esta entidad<sup>4</sup>.

Históricamente, se ha asociado el desarrollo de este síndrome a las neoplasias linfoproliferativas, leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin, especialmente Burkitt, en el cual la incidencia se acerca al 9%, con una asociación estadísticamente significativa entre compromiso renal inicial y sobrevida y, en menor medida, a las leucemias mieloides agudas con hiperleucocitosis.

En el caso de los tumores sólidos, el riesgo es muy bajo con excepción de los tumores germinales o neuroblastomas que presentan riesgo intermedio<sup>1,3,6</sup>

#### Riesgo bajo

- Tumores sólidos (con excepción de neuroblastomas y tumores germinales)
- Leucemia mieloide crónica. Leucemia mieloide aguda con < 25000 bl/ml y LDH < 2 VN
- Linfoma linfoblástico E 1-2 con LDH VN
- Linfoma de células grandes E 1-2 con LDH VN

### Riesgo intermedio

- LMA 25000-100000 bl/ml con LDH < 2VN
- LMA < 25000 bl/ml y LDH > 2VN
- Linfoma no Hodgkin
- Linfoma anaplásico de células grandes estadios 3 o 4
- LLA con < 100000 blastos y LDH x2
- Linfoma linfoblástico estadios 1 o 2 y LDH < 2
- Linfoma Burkitt estadios 1 o 2 y LDH < 2

### Riesgo alto

- LMA > 100000 blastos
- LLA > 100000 blastos
- Linfomas linfoblásticos o Burkitt estadios 3 o 4 y/o LDH > 2 veces el valor normal
- Daño renal previo
- Laboratorio inicial con alteración de ácido úrico, potasio o fósforo

### MANEJO CLÍNICO DEL SLTA

Los pacientes deben evaluarse exhaustivamente y en forma completa, priorizando información en sus aspecto neurológico (trastornos de conciencia, irritabilidad, temblores, tetania, confusión, estupor, visión borrosa, cefalea); hemodinámico (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial, pulsos); hidratación (edemas, tercer espacio, diuresis y pérdidas extra renales, balance de ingresos y egresos, peso).

Dado que el SLTA es un cuadro eminentemente metabólico, debe mantenerse un alto índice de sospecha y apoyarse en el laboratorio para evitar diagnósticos tardíos.<sup>3,4</sup>

Se sugiere realizar, en todos los pacientes con riesgo de SLTA, los siguientes exámenes complementarios<sup>2,3,5</sup>:

- Hemograma
- Ácido úrico
- Ionograma
- Estado ácido-base
- Calcio-fósforo
- Urea-creatinina
- Coagulograma, proteinograma
- Análisis de orina
- Telerradiografía de tórax (evaluación de silueta cardíaca y signos de sobrecarga de volumen)
- Ecografía de abdomen y retroperitoneo (buscar masa tumoral y signos de infiltración u obstrucción renal)
- ECG (signos de hiperkalemia)

### TRATAMIENTO

#### Hidratación

Continúa siendo la base sobre la que se fundamentan todas las estrategias terapéuticas. El objetivo es promover y mantener una diuresis elevada –100 a 200 ml/m<sup>2</sup>/hora > 3 ml/kg/h– y una densidad urinaria de hasta 1010. Para esto, se recomienda, sobre todo en las primeras horas, realizar la hidratación por vía parenteral para asegurar el aporte de líquidos a razón de dos veces las necesidades basales; se sugiere: 3000 ml/m<sup>2</sup>/d de dextrosa al 5% + Cl Na al 20% (75 mEq/l) sin potasio; en los lactantes con pesos menores a los 10 kg, el cálculo se realizará en base a 200 ml/kg/d.<sup>2,3,5</sup>

En todo momento, hay que controlar ritmo diurético y signos de sobrecarga de volumen y cuando la diuresis sea < 65% de los ingresos, pueden indicarse diuréticos: furosemida 1 mg/kg IV cada 6 horas.

Hay que tener en cuenta que estas pautas de manejo tienen sentido en el contexto de un paciente normo-hidratado, de lo contrario, al cálculo de requerimientos hídricos se debe agregar el déficit previo y las pérdidas concurrentes.

La administración de bicarbonato de sodio no está actualmente recomendada, dado que no hay evidencias que justifiquen su utilización y debido al riesgo de precipitación de sales de fosfato de calcio<sup>2,3,4</sup>.

*Hiperuricemia*

Luego de la hidratación, el allopurinol continúa formando parte fundamental del tratamiento. Se debe recordar que esta droga actúa por inhibición competitiva de la xantina-oxidasa, por lo que no afecta el ácido úrico ya formado. Asimismo promueve la acumulación de sus precursores (xantina e hipoxantina) que pueden por se agravar la nefropatía. Se administra a una dosis de 10 mg/kg/d o 300 mg/m<sup>2</sup>/d, dividido en tres tomas, por vía oral, con una dosis máxima de 800 mg/d. La dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal.

En la actualidad, se ha sumado al arsenal terapéutico la urato-oxidasa, enzima que transforma el ácido úrico ya formado en alantoina, la cual es significativamente más soluble y menos tóxica que el ácido úrico.

La rasburicasa es una forma recombinante de enzima urato-oxidasa. Cuando es administrada a 0,15 o 0,20 mg/kg en 50 ml de solución salina normal en infusión endovenosa, en 30 minutos cada 24 horas (excepcionalmente cada 12 horas durante las primeras 24 a 72 horas), casi todos los pacientes (99%) responden con una reducción aproximada del 88 % en los niveles de ácido úrico, antes de las 4 horas siguientes a la primera dosis, con respuesta sostenida de niveles normales y aún no detectables virtualmente en todos los pacientes durante 5 a 7 días de tratamiento.<sup>2,3,7</sup>

Por tratarse de una droga de mayor costo y no siempre disponible en nuestro medio, debe reservarse su uso, por el momento, a aquellos pacientes de alto riesgo y/o que tengan al inicio de su evolución niveles de ácido úrico mayores a 8mg/ml; en los pacientes de riesgo intermedio puede utilizarse una dosis única inicial. El rasburicase es un agente uricolítico potente y de rápida acción, por lo que el tratamiento antineoplásico puede ser instituido con seguridad dentro de las 4 a 24 horas en la inmensa mayoría de los casos.

*Hiperkalemia*

Su manejo es similar a la de cualquier otra etiología y consiste en suspender el aporte de potasio (oral o endovenoso). Con niveles de potasio entre 6 a 7 mEq/l y asintomáticos, se debe administrar resinas de intercambio catiónico (resinas de Calcio) o Kayexalato® 1 g/kg/dosis mezclada con sorbitol al 50% VO. El paciente debe permanecer monitorizado, ya que sus efectos son impredecibles y pueden tardar más de 24horas (la administración rectal en pacientes neutropénicos está contraindicada por el riesgo de bacteriemia).

En caso de cambios en el ECG (ensanchamiento QRS, onda T elevada) es fundamental la estabilización de la membrana de las células cardíacas mediante la administración de gluconato de calcio al 10%, lentamente (alrededor de 5 a 10 minutos) IV: 0,5 a 1 ml/kg. Debe administrarse con precaución por el riesgo de bradicardia (requiere monitoreo). Otras medidas de utilidad son el uso del salbutamol y la administración de solución de dextrosa e insulina.<sup>2,3,4</sup>

*Hiperfosfatemia*

En caso de hiperfosfatemia se debe administrar hidróxido de aluminio en dosis de 50 mg/kg por VO cada 8 horas, carbonato de calcio 2 g/día VO con las comidas en 2 ó 4 dosis.

*Hipocalcemia*

Es secundaria a la formación de cristales de fosfato de calcio que ocurre cuando la razón fósforo-calcio alcanza valores por encima de 58 (con mayor riesgo por encima de 70). Por ese motivo, se recomienda su tratamiento solo ante síntomas de compromiso neuromuscular, y solo hasta el control de los mismos.<sup>4</sup>

*Indicaciones de diálisis*

Es excepcional la necesidad de realizar diálisis. Cuando la terapéutica conservadora no sea exitosa para normalizar los disturbios hidroelectrolíticos y/o restablecer el flujo urinario, será necesaria la diálisis. Las indicaciones, así como el protocolo específico, son resorte del nefrólogo, y puede depender del tamaño del paciente, las facilidades y experiencia para en el manejo de pacientes pediátricos. La hemodiálisis convencional es más efectiva para corregir las anomalías metabólicas (en particular la hiperfosfatemia) y la hemofiltración continua puede ser útil en pacientes muy graves con alteraciones hemodinámicas. La diálisis peritoneal elimina el ácido úrico solo con 10% de la eficiencia de la hemodiálisis, es ineficaz para eliminar fosfatos y está contraindicada en pacientes con masa tumoral abdominal. Durante la diálisis no se debe suspender el tratamiento de la enfermedad de base.<sup>2,4</sup>

### CONTINUACIÓN DE TRATAMIENTO

El manejo del SLTA es dinámico y, varias veces durante el día, debe reevaluarse cuál es la mejor conducta a seguir, de acuerdo a los cambios operados por el paciente. Aquellos con riesgo deben valorarse cada 4 horas con monitoreo de su status de hidratación, peso y signos vitales.

No está totalmente determinada la frecuencia con la que deban repetirse los laboratorios en estos pacientes; a modo de guía, y siempre teniendo en cuenta lo variable del cuadro, se recomienda repetirlos cada 12 horas para aquellos pacientes de riesgo alto; 1 vez por día, para los de riesgo intermedio y solo al inicio en los de bajo riesgo.<sup>2,4</sup>

Dado que el riesgo de SLTA es máximo dentro de las primeras 72 a 96 horas de tratamiento, una vez superado este período se irán suspendiendo paulatinamente todas las medidas de prevención y se comenzará con las farmacológicas (allopurinol, rasburicase, etc.). La hidratación es la última medida que se retira.

### Resumen de tratamiento

Medidas generales:

- Monitoreo muy cercano, balance estricto
- Hidratación parenteral
- No dar potasio
- Reducir aporte de fósforo
- Evaluar alcalinización. Evitarla de acuerdo a índice Ca x P

Tratamiento de la hiperuricemia de acuerdo al riesgo

- Bajo riesgo: allopurinol VO
- Riesgo intermedio y alto: rasburicase

Recordar que el STLA puede:

- causar la muerte
- causar fallo renal agudo
- retrasar el tratamiento quimioterápico

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumor lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol.* 2010; 149(4):578-8.

<sup>2</sup> Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2767-78.

<sup>3</sup> Mughal TI, Ejaz AA, Foringer JR, Coiffier B. An integrated clinical approach for the identification, prevention, and treatment of tumor

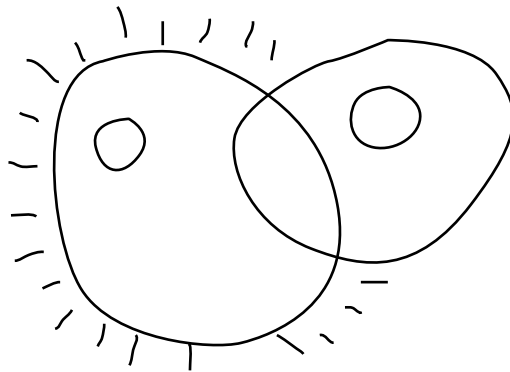
lysis syndrome. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(2):164-76.

<sup>4</sup> Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844-54.

<sup>5</sup> Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127:3-11.

<sup>6</sup> Howard SC, Pui CH. Pitfalls in predicting tumor lysis syndrome. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:782-5.

<sup>7</sup> De Bont J, Pieters R. Management of hyperuricemia with rasburicase review. *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids.* 2004; 23:1431-40.



# HIPERCALCEMIA MALIGNA

**Autora: Dra. Cecilia Garbini\***

\*Servicio Hemato-Oncología Pediátrica. Hospital Nacional. Prof. "A. Posadas"

### INTRODUCCIÓN

La hipercalcemia maligna es una alteración metabólica poco frecuente en niños con enfermedades onco-hematológicas. Su presentación suele darse con síntomas inespecíficos, pero se asocia con morbilidad significativa. En sus formas severas, puede ser amenazante para la vida y, en general, requiere una intervención urgente.

### DEFINICIÓN E INCIDENCIA

La hipercalcemia es una alteración metabólica que se presenta cuando los niveles séricos de calcio superan el rango normal establecido entre 8,5 a 10,5 mg/dl.

Es una complicación del metabolismo de las enfermedades malignas que suele presentarse en distintos estadios de la enfermedad de forma repentina, con un índice de morbilidad significativa. Puede, en los casos más severos, resultar amenazante para la vida y suele asociarse a mal pronóstico.<sup>1,2</sup> Si bien se encuentra generalmente relacionada con tumores sólidos, la hipercalcemia maligna (HAM) se presenta también en pacientes con enfermedades hematológicas.

Su incidencia en los adultos varía entre un 5 a 20%<sup>1</sup>, siendo los tumores de mama y pulmón junto con el mieloma múltiple los responsables más frecuentemente asociados.

En contraste con lo que ocurre en los adultos, la hipercalcemia maligna en niños<sup>2,3,4</sup> es muy poco frecuente. Las distintas revisiones registran incidencias del 0,4 al 1,3%.

En un trabajo retrospectivo que se llevó a cabo en el St. Jude Children's Research Hospital, durante un período de 29 años, se evidenció que los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) eran propensos a presentar hipercalcemia en el momento del diagnóstico inicial y a resolver esta complicación, mientras que los enfermos con tumores sólidos presentaron hipercalcemia en el curso de su enfermedad y esta era más resistente a la terapia.

### FISIOPATOLOGÍA

#### Homeostasis normal del calcio

El calcio corporal total se encuentra en un 98% en el esqueleto y el 2% restante en la circulación, dividido en un 50% ligado a proteínas, principalmente a la albúmina, y el otro 50% como calcio ionizado libre, que ejerce los efectos fisiológicos.

La reabsorción tubular en los riñones, la absorción desde el intestino delgado y la remodelación ósea son los mecanismos que interaccionan de forma dinámica para mantener el nivel de calcio plasmático. Las hormonas que regulan estos procesos, a través de mecanismos de feedback, son la hormona paratiroidea (PTH), la 1,25-hidroxivitamina D3 y la calcitonina (Figura 1). El receptor de Ca (CaSR) actúa de manera directa sobre la PTH en respuesta a los niveles de calcio sérico circulante.

### HIPERCALCEMIA MALIGNA

Según el tumor de origen, existen mecanismos diferentes que conducen a la hipercalcemia maligna:

- *Hipercalcemia osteolítica local*: es el resultado del aumento de la actividad osteoclástica en el sitio del tumor en la médula ósea; se ha observado en leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda y linfoma.

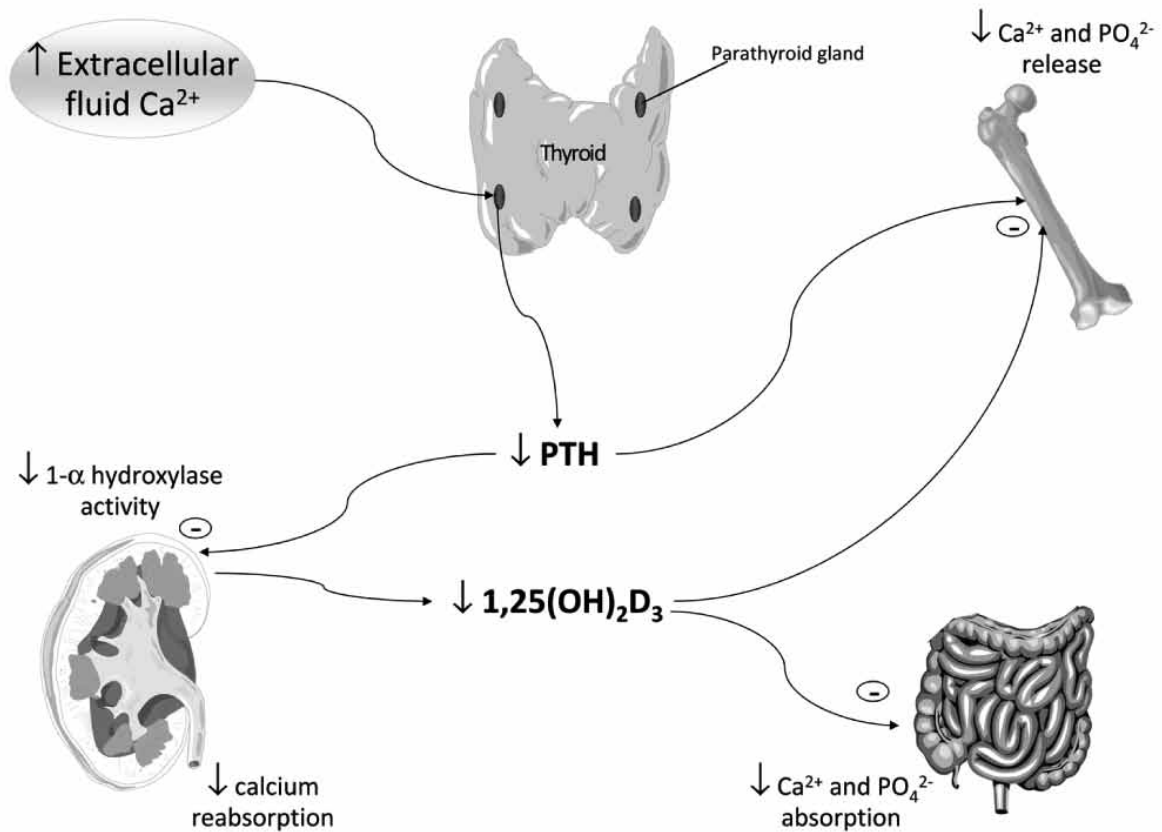
- *Hipercalcemia humoral de malignidad*: producto de la secreción sistémica, por parte del tumor, del péptido relacionado a PTH (PTHrP), que, por poseer características estructurales similares a la PTH, puede fijarse a los mismos receptores y producir hiperparatiroidismo (se ha visto en linfoma, meduloblastoma, rhabdomyosarcoma, hepatoblastoma y sarcoma hepático).

Producción de calcitriol por el tumor (1,25-dihidroxivitamina D3), observado en linfomas, disgerminoma ovárico.

La hipercalcemia por activación osteoclástica puede aparecer, también, por síntesis tumoral de factores como la IL-1, IL-6, TNF-alfa y prostaglandinas.<sup>6</sup>



Figura.1 Respuesta fisiológica normal a la hipercalcemia  
 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>=1,25-dihidroxivitamina-D<sub>3</sub>. PTH= hormona paratiroidea.



Fuente: Reproducido de Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of hypercalcaemia in children. Arch Dis Child. 2012;97(6):2

## SÍNTOMAS

Los signos y síntomas clínicos son en general inespecíficos y pueden atribuirse en su gran mayoría a la patología de base:

- Anorexia
- Náuseas y vómitos
- Dolor abdominal
- Constipación
- Letargia
- Confusión
- Hipotonía
- Dolores óseos
- Poliuria
- Polidipsia

Las complicaciones de la hipercalcemia pueden ser:

- Deshidratación.
- Renales: litiasis renal, nefrocalcinosis, HTA, IRA
- Cardiológicas: arritmias y alteraciones de la conducción: (acortamiento del QT, bloqueos), bradicardia
- Pancreatitis
- Alteraciones de la conciencia: inquietud, estupor, coma
- Úlcera péptica

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico está basado en el cuadro clínico y la demostración de hipercalcemia en el contexto de una enfermedad maligna.

Dentro de los exámenes complementarios se deben solicitar:

1. En sangre, medición de:
  - Calcio
  - Fósforo
  - Fosfatasa alcalina
  - Electrolitos y creatinina
  - Albúmina
  - PTH
  - 25-OH Vit. D
  - 1,25(OH)<sub>2</sub> D
  - PTHrP (actualmente solo para protocolos de investigación)
2. Orina completa (con ionograma)
  - Calcio/Creatinina en orina
3. Ecografía abdominal renal

Además, es necesario contar con:

- ECG /QTC.

## TRATAMIENTO

El tratamiento antineoplásico efectivo es el pilar del manejo para garantizar el control a largo plazo de la hipercalcemia maligna, pero generalmente, se debe estabilizar primero al paciente corrigiendo la hipercalcemia.<sup>7</sup> Una vez documentada, es importante evaluar su severidad para definir así la urgencia de tratamiento.

Si bien no existe consenso unificado para clasificar la severidad de la hipercalcemia, habitualmente se la divide en<sup>8</sup>:

- Hipercalcemia leve: calcio sérico = 2,6 a 2,9 mmol/l (10,5 a 11,9 mg/dl).
- Hipercalcemia moderada: calcio sérico = 3,0 a 3,4 mmol/l (12 a 13,9 mg/dl).
- Hipercalcemia severa: valores >3,5 mmol/l (>14,0 mg/dl) con valores corregidos por albúmina.

La presencia de hipercalcemia severa o sintomática es, generalmente, una indicación para iniciar el tratamiento, sin embargo, pacientes asintomáticos con moderado o rápido aumento de la calcemia pueden beneficiarse con intervenciones preventivas.

El manejo tiene como bases:

- a. Aumentar la calciuresis.
- b. Disminuir el calcio sérico.
- c. Inhibir la reabsorción ósea.
- d. Tratamiento de la enfermedad subyacente.
- e. Corticoides

Dentro de las *medidas generales*, deben suspenderse drogas que puedan favorecer la hipercalcemia; entre ellas: vitamina D, antiácidos, litio y diuréticos del asa de utilización prolongada (debido a que pueden inducir nefrocalcinosis e hipercalcemia). Así, también se deben verificar los suplementos enterales que pudiera recibir el paciente.

Es importante utilizar, de forma cuidadosa, analgésicos y sedantes que provoquen posibles efectos en SNC y confundir o agravar los síntomas neurológicos de la hipercalcemia.

## a. Reposición del volumen intravascular

Los pacientes con HAM presentan deshidratación por un doble mecanismo, ya que, por un lado, la hipercalcemia induce una diabetes insípida nefrogénica y, por otro, reduce la hidratación oral debido a la anorexia, las náuseas y los vómitos. El filtrado glomerular disminuye con la deshidratación, y perjudica la excreción renal de calcio, por lo que la reposición del volumen intravascular es una medida clave en el manejo de la hipercalcemia.

Para el tratamiento inicial utilizar hiperhidratación: Solución salina fisiológica (0,9%) 2-3 lt/m<sup>2</sup>

## b. Diuréticos

La furosemida actúa en el asa de Henle y en el túbulo distal inhibiendo la reabsorción de Ca. La dosis recomendada es de 0,5 a 2 (mg/kg)/ 6-12 hs

Debe administrarse luego de haber corregido la deshidratación, con controles estrictos de balance I/E, ionograma y función renal.

## c. Bifosfonatos

Si bien son ampliamente utilizados en el tratamiento en adultos, como la HAM es poco frecuente en niños, la experiencia sobre su utilización se remite a case-reports o case-series, pero con evidencia de buena respuesta y tolerancia clínica.

Son análogos de pirofosfato que no son degradables por sistemas enzimáticos. Disminuyen la reabsorción osteoclástica, se ligan a cristales de hidroxapatita en los huesos y pueden bloquear directamente la disolución de este componente mineral del hueso.

No son metabolizados y sus efectos persisten porque son liberados lentamente.

El más utilizado es el Pamidronato en dosis de 0,5 a 1 mg/kg IV en 4 a 6 horas para su uso pediátrico

Adultos con (Ca<sup>++</sup> 12 a 13.5 mg/dl): 60-90 mg IV 2 a 4 hs.

con (Ca<sup>++</sup> > 13.5 mg/dL): 90 mg IVL en 2 a 4 hs.

El ácido zoledrónico, en cambio, se usa:

En Pediatría: (Ca<sup>++</sup> > 12 mg/dl) 2.5 mg/m<sup>2</sup> o 0.05 mg/kg IV

En adultos: (Ca<sup>++</sup> > 12 mg/dl) 4 mg

La disminución de la calcemia se observa entre 12 y 48 horas luego de su administración, y el efecto permanece por 2 a 4 semanas, motivo por el cual, deben monitorizarse estrictamente los niveles del ionograma, calcio, fosforo sérico y la calciuria durante este período.

Dentro de sus efectos adversos más frecuentes, se encuentran las reacciones de tipo alergia–anafilaxia, la hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia, que pueden requerir suplementación oral o intravenosa de estos electrolitos. En caso de insuficiencia renal, debe reducirse la dosis.

En general, los pacientes pueden ser muy sensibles a su utilización, suelen corregir con una o dos dosis y alcanzar la normocalcemia.

## d. Calcitonina

La calcitonina se ha utilizado para el tratamiento de la hipercalcemia durante casi cuatro décadas.<sup>10</sup>

Inhibe la reabsorción osteoclástica (aunque este efecto es de corta duración) y aumenta la excreción urinaria de calcio y magnesio.

La alta tasa de recambio óseo en los niños hace que sea un eficaz agente para utilizar a corto plazo.

Las dosis sugeridas en Pediatría son: 5 UI/kg subcutánea (SC) cada 12 hs y en adultos: 4-8 UI/kg subcutánea o IM cada 6-12 hs.

Cuando se aplica por vía IM o SC reduce los niveles de calcio en 2 a 4 horas, con más rapidez que los bifosfonatos, pero rara vez, se logra la normocalcemia. Su administración repetida disminuye la eficacia, por lo que se utiliza durante las primeras 48 hs.

El tratamiento combinado con pamidronato y calcitonina se debe considerar para la hipercalcemia que no responde a la terapia convencional con hidratación y furosemida.<sup>10</sup>

## e. Corticoides

Su acción es debida a la inhibición de la hidroxilación extrarenal de la vitamina D a calcitriol: Aumentan la

excreción renal de calcio y poseen efecto antitumoral.

Se utiliza prednisona a dosis pediátrica: 0,6 a 2 (mg/kg)/día.

Si bien existen otras opciones terapéuticas como la plicamicina o el nitrato de galio, están asociados a gran toxicidad, por lo que su uso no es recomendado en pediatría.<sup>1,9</sup>

### Hemodiálisis

Sólo se utiliza en casos de:

- a. Hipercalcemia resistente a terapia médica con complicaciones que ponen en riesgo la vida.<sup>8</sup>
- b. Hipercalcemia severa asociada con alteraciones profundas de la conciencia.
- c. Falla cardíaca aguda.
- d. IRA.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Federico S, Christiansen S. Hypercalcemia of Malignancy. StJude Solid Tumor Board [Acceso 25 de septiembre de 2012]. Disponible en: <https://www.cure4kids.org/>.

<sup>2</sup> Leblanc A, Caillaud JM, Hartmann O, Kalifa C, Flamant F, Patte C, et al. Hypercalcemia preferentially occurs in unusual forms of childhood non-Hodgkin's lymphoma, rhabdomyosarcoma, and Wilms' tumor. A study of 11 cases. *Cancer*. 1984; 54(10):2132–6.

<sup>3</sup> Sargent JT, Smith OP. Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. *Br J Haematol*. 2010;149(4): 465–77.

<sup>4</sup> Kerdudo, C., Aerts, I., Fattet, S., Chevret, L., Pacquement, H., Doz, et al. Hypercalcemia and childhood cancer: a 7-year experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27(1) 23–7.

<sup>5</sup> McKay and Furman Hypercalcemia in Childhood Malignancies. *Cancer*. 1993; 72(1):256-60.

<sup>6</sup> Davies JH, Shaw NJ. Investigation and management of

hypercalcaemia in children. *Arch Dis Child*. 2012; 97(6):533-8.

<sup>7</sup> Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda G.A.T.L.A: Protocolo LLA 2010 Hipercalcemia Maligna [Documento en internet]. [Acceso 10 de agosto de 2012] Disponible en <http://www.gatla.org.ar>.

<sup>8</sup> Stewart A.F. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*. (2005); 352(4): 373–9.

<sup>9</sup> Allgrove .J; Shaw N.J, editors. Calcium and Bone Disorders in Children and Adolescents. Vol 16. Basel: Karger; 2009.

<sup>10</sup> Mathur M, Sykes JA, Saxena VR, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia–induced extreme hypercalcemia with pamidronate and calcitonin. *Pediatr Crit Care Med*. 2003; 4(2):252-5.

<sup>11</sup> México. Secretaría de Salud. Guías de la práctica clínica en cuidados paliativos. 2010 [Acceso 10 de agosto de 2012] Disponible en <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>