

Análisis y protocolización de la utilización de rasburicasa en pacientes con neoplasias hematológicas

F. Llinares, A. Burgos, P. Fernández¹, B. Villarrubia¹, P. Ferrandis, J. P. Ordovás

Servicios de Farmacia y ¹Hematología. Hospital General Universitario de Alicante

Resumen

Objetivo: Describir la utilización de rasburicasa en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y presentar un protocolo de su utilización elaborado conjuntamente por los servicios de hematología y farmacia, basándonos en la evidencia científica disponible.

Método: Estudio retrospectivo que analiza los tratamientos con rasburicasa administrados en un hospital terciario de 800 camas entre julio 2002 y noviembre 2004 a pacientes adultos con neoplasias hematológicas. De cada paciente se recogieron: datos demográficos y clínicos, dosis diaria de rasburicasa y duración de tratamiento, concentraciones séricas de creatinina, potasio, fosfato, calcio, LDH, ácido úrico y recuento de leucocitos diariamente, y hasta 48 horas después de la última administración de rasburicasa.

Resultados: Rasburicasa se administró en un total de 18 pacientes adultos (edad media 57 años, rango 27-84, 11 hombres y 7 mujeres). De manera previa al tratamiento, 16 pacientes presentaban una LDH sérica ≥ 3 veces el límite superior de la normalidad, 12 pacientes un recuento de más de 50.000 leucocitos/mm³, y 11 pacientes una concentración sérica de ácido úrico superior a 7 mg/dl. La dosis de rasburicasa empleada fue 0,2 mg/kg/día y la mediana de duración de tratamiento fue de 5 días (rango 1-10). En todos los pacientes se normalizaron los niveles de ácido úrico. Además, los niveles de creatinina descendieron de un modo estadísticamente significativo. El resto de

parámetros bioquímicos estudiados se controlaron adecuadamente a lo largo del tratamiento.

Conclusiones: Se observa una elevada variabilidad en el uso de rasburicasa en nuestros pacientes. Los servicios de hematología y farmacia hemos trabajado conjuntamente consensuando un protocolo de utilización en el que atendiendo al riesgo de los pacientes de desarrollar SLT (síndrome de lisis tumoral) se administra profilaxis estándar (hidratación intravenosa, alopurinol y alcalinización de la orina) en aquellos pacientes con bajo riesgo y se administra rasburicasa inicialmente durante 1-3 días en los pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT.

Palabras clave: Coste-efectividad. Hiperuricemia. Leucemia aguda. Linfoma. Rasburicasa. Síndrome de lisis tumoral.

Resumen

Objective: To describe the use of rasburicase in adult patients with hematological neoplasias and to present a protocol for its administration jointly prepared by the hematology and the pharmacy departments based on the scientific evidence available.

Method: Retrospective study that reviews treatments with rasburicase administered in a tertiary 800-bed hospital from July 2002 to May 2004 to adult patients with hematological neoplasias. The following data were collected: demographic and clinical data, daily dose of rasburicase and length of treatment, plasma levels of creatinine, potassium, phosphate, calcium, LDH, uric acid and white blood cell count daily and until 48 hours after administering the last dose of rasburicase.

Results: Rasburicase was administered to a total of 18 adult patients (mean age of 57 years; range 27-84; 11 men and 7 women). Prior to treatment, 16 patients had high levels of LDH, 12 patients had a blood count over 50,000 white blood cells/mm³, and 11 had serum levels of uric acid above 7 mg/dl. The dose of rasburicase administered was 0.2 mg/kg/day and the median length of treatment was 5 days (range 1-10). The levels of uric acid returned to normal values in all patients. Furthermore, a statistically significant decrease of creatinine levels was observed. The other biochemical parameters studied were duly controlled throughout the treatment.

Conclusions: A high variability is observed in the use of rasburicase in our patients. The hematology and pharmacy services have been working jointly to prepare a consensus-based protocol

Llinares F, Burgos A, Fernández P, Villarrubia B, Ferrandis P, Ordovás JP. Análisis y protocolización de la utilización de rasburicasa en pacientes con neoplasias hematológicas. *Farm Hosp* 2006; 30: 92-98.

Este trabajo fue presentado de forma parcial en forma de póster en el IX Congreso de la ISOPP (International Symposium on Oncology Pharmacy Practice) celebrado en Turín del 14 al 17 de abril de 2004.

Recibido: 27-05-2005

Aceptado: 17-11-2005

Correspondencia: Amparo Burgos San José. Avda. Condomina, 26, 6º E. 03016 Alicante. Fax: 96 593 89 08 email: burgos_amp@gva.es

according to which, depending on the patient's risk of developing TLS (tumoral lysis syndrome), standard prophylaxis is administered to low-risk patients (intravenous hydration, alopurinol and urine alkalization) and rasburicase is administered initially for 1-3 days to patients with high risk of developing TLS.

Key words: Cost-effectiveness. Hyperuricemia. Acute leukemia. Lymphoma. Rasburicase. Tumoral lysis syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una complicación metabólica que puede manifestarse en pacientes con neoplasias hematológicas antes de la administración de quimioterapia o de uno a cinco días tras el inicio de esta. Su incidencia varía en función del tipo de tumor, aunque se asocia con mayor frecuencia con linfomas no Hodgkin, particularmente linfoma de Burkitt, y con leucemias agudas y crónicas¹⁻³.

La fisiopatología del SLT se inicia con la lisis masiva de células malignas que causan una destrucción rápida de nucleótidos a hipoxantina y xantina, con la consiguiente transformación a ácido úrico facilitada por el enzima xantino oxidasa. Hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia son las principales anormalidades del SLT y ocurren cuando los riñones son incapaces de procesar y excretar el contenido intracelular liberado a la circulación sanguínea tras el proceso de lisis celular. La hiperuricemia es el trastorno principal responsable del SLT y sus consecuencias, ya que puede desencadenar fracaso renal agudo secundario a la precipitación de ácido úrico en los túbulos renales. El SLT es muchas veces asintomático, y el único hallazgo clínico pueden ser las determinaciones anormales en los parámetros bioquímicos. Pero cuando estas anormalidades metabólicas se agravan, puede aparecer fracaso renal, arritmia cardíaca, distrés respiratorio e incluso la muerte del paciente⁴.

La profilaxis clásica del SLT consiste en hidratación intravenosa agresiva, alcalinización urinaria y tratamiento oral con alopurinol, fármaco inhibidor del enzima xantino oxidasa⁵. Sin embargo, la alcalinización puede favorecer la precipitación renal de fosfato cálcico y exacerbar de este modo los síntomas de la hipocalcemia^{6,7}. Por otra parte el alopurinol presenta limitaciones entre las que se incluyen su lento inicio de acción (la disminución de los niveles de ácido úrico se inicia 1-2 días tras el comienzo de su administración y alcanza el máximo a los 7-10 días), su escasa eficacia en pacientes de alto riesgo, su capacidad de provocar reacciones alérgicas y su implicación en interacciones farmacológicas significativas con agentes quimioterápicos habituales, como ciclofosfamida⁸. Además, por su mecanismo de acción, previene la producción de ácido úrico, pero no afecta a la eliminación del ácido úrico que ya suele presentarse elevado en estos pacientes; y su utilización supone la acumulación de xantina, menos soluble en ori-

na que el ácido úrico, que también puede cristalizar y precipitar en los túbulos renales⁹.

Por todo ello, es poco probable que los pacientes con alto riesgo de padecer SLT se beneficien plenamente de estas estrategias de actuación estándar, debiendo retrasarse el inicio de la quimioterapia hasta alcanzar una situación clínica estable, lo cual supone una demora del tratamiento que podría dar lugar a un empeoramiento de su pronóstico.

Rasburicasa (Fasturtec®) es un agente uricolítico recombinante que cataliza la oxidación enzimática de ácido úrico a alantoína, un metabolito 5-10 veces más soluble en orina que el ácido úrico, que se excreta fácilmente por vía renal. Está indicada en la profilaxis y tratamiento de la hiperuricemia para prevenir la insuficiencia renal aguda en pacientes con neoplasias hematológicas con elevada carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida al inicio de la quimioterapia. La dosis aprobada es de 0,2 mg/kg vía intravenosa durante 5-7 días, y se recomienda iniciar la quimioterapia 4-24 horas después de la primera dosis de rasburicasa. La administración de rasburicasa evita la necesidad de alcalinizar la orina para forzar la eliminación de ácido úrico, con lo cual también se reduce el riesgo de precipitación de fosfatos. Puesto que se trata de una proteína exógena, induce la formación de anticuerpos en aproximadamente un 5% de los pacientes, por lo que no se recomienda la administración de varios ciclos de tratamiento. Además de la alantoína, otro producto resultante de la acción de la rasburicasa sobre el ácido úrico es el peróxido de hidrógeno, que puede causar anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, por lo que debería realizarse siempre esta determinación enzimática en aquellos pacientes candidatos al tratamiento con rasburicasa.

Publicaciones recientes documentan la eficacia de rasburicasa tanto en la prevención como en el tratamiento del SLT al provocar una reducción significativa de la concentración sérica de ácido úrico¹⁰⁻¹².

El objetivo de este trabajo es describir la utilización de rasburicasa en pacientes adultos con neoplasias hematológicas en nuestro hospital y presentar un protocolo de su utilización elaborado conjuntamente por los servicios de hematología y farmacia, basándonos en la evidencia científica disponible.

MÉTODO

Estudio retrospectivo que analiza la utilización de rasburicasa en pacientes adultos con neoplasias hematológicas atendidos en un hospital terciario de 800 camas, que presentaban riesgo elevado de desarrollar SLT, definido por alguno de los siguientes parámetros: gran masa tumoral caracterizada por recuentos leucocitarios > 50.000 leucocitos/mm³ o una concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad, áci-

do úrico ≥ 7 mg/dl o creatinina $\geq 1,4$ mg/dl, u otras anormalidades electrolíticas.

Rasburicasa se administró diariamente a la dosis prescrita diluida en 50 ml de solución salina fisiológica, mediante una infusión intravenosa de 30 minutos. En todos los casos el tratamiento previo con alopurinol se suspendió antes de la administración de rasburicasa.

En cada uno de los pacientes se determinaron las concentraciones séricas de creatinina, potasio, fosfato, calcio, LDH, ácido úrico y el recuento de leucocitos antes del comienzo del tratamiento con rasburicasa y posteriormente cada 24 horas durante el tratamiento con esta y hasta 48 horas después de la última dosis. Únicamente en dos pacientes se aplicó un proceso estricto de toma de muestras para la determinación de ácido úrico tras la primera dosis de rasburicasa, manteniéndolas en frío hasta su análisis para evitar así la degradación de ácido úrico por rasburicasa "*ex vivo*"¹³. En estos dos pacientes también se realizó la determinación de ácido úrico en muestras que habían seguido el circuito habitual del hospital y los resultados de la medición fueron casi idénticos. No se midió la producción de anticuerpos frente a rasburicasa.

Se consideraron hiperuricémicos aquellos pacientes con una concentración sérica de ácido úrico superior a 7,0 mg/dl. En este grupo de pacientes se consideró como respuesta la reducción de la concentración sérica de ácido úrico a un valor inferior al umbral para hiperuricemia. En el grupo de pacientes normouricémicos, a los que se administró rasburicasa de manera profiláctica, la respuesta se definió como el mantenimiento de la concentración sérica de ácido úrico por debajo de dicho valor. Otros criterios de respuesta se basaron en la normalización del resto de parámetros bioquímicos estudiados. Se empleó la prueba t de Student para comparar las concentraciones de ácido úrico y creatinina pre- y post-tratamiento, considerándose que había diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Pacientes

Un total de 18 pacientes adultos recibieron tratamiento con rasburicasa desde julio 2002 hasta noviembre 2004. La mayoría de los pacientes presentaban una gran masa tumoral caracterizada por la determinación de valores elevados de recuento leucocitario y LDH que contribuían al riesgo alto de SLT. Así, 16 de los 18 pacientes (89%) presentaban niveles elevados de LDH y 12 pacientes (67%) presentaban un recuento de más de 50.000 leucocitos/mm³. Las características antropométricas y los datos basales de los pacientes aparecen recogidos en la tabla I.

Tabla I. Características iniciales de los pacientes (los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar)

<i>Pacientes</i>	
Total	18
Hiperuricémicos	11
Leucemia	14
Linfoma	4
Sexo (M/F)	11:7
Edad (rango)	57 (27-84)
<i>Caracterización de la masa tumoral</i>	
LDH en pacientes con linfoma (UI/l)	1181 $\pm$ 1189
Pacientes con LDH ≥ 3 LSN (%)	89
Leucocitos en pacientes con leucemia (10 ⁹ /l)	124 $\pm$ 92
Pacientes con recuento leucocitario > 50.000 (%)	67
<i>Concentración de ácido úrico (mg/dl)</i>	
Total	10,0 $\pm$ 6,2
Hiperuricémicos (n = 11)	12,0 $\pm$ 6,1
Leucemia (n = 14)	10,6 $\pm$ 6,6
Linfoma (n = 4)	7,5 $\pm$ 4,3
<i>Otros parámetros metabólicos</i>	
Creatinina (mg/dl)	1,6 $\pm$ 1,3
Fósforo (mg/dl)	4,5 $\pm$ 1,9
Potasio (mEq/l)	3,9 $\pm$ 0,5
Calcio (mg/dl)	8,9 $\pm$ 0,6

Inicio y duración de tratamiento

En 8 de los 17 pacientes que recibieron quimioterapia (47%) se siguieron las recomendaciones de la ficha técnica del medicamento y el tratamiento quimioterápico se inició 4-24 horas después de la primera dosis de rasburicasa. En 6 pacientes (35%) fue necesario comenzar el tratamiento con rasburicasa días antes de proceder al inicio de la quimioterapia, para disminuir los valores basales de ácido úrico y creatinina y en 3 pacientes (18%) el tratamiento con rasburicasa se inició a lo largo del ciclo de quimioterapia.

La dosis de rasburicasa administrada fue de 0,2 mg/kg/día, excepto en el caso de una paciente que recibió las dos primeras dosis de 0,2 mg/kg y las restantes de 0,07 mg/kg apoyándonos en las publicaciones que avalaban el empleo de dosis menores a las indicadas en la ficha técnica. La mediana de duración de tratamiento con rasburicasa fue de 5 días. Dos pacientes (11%) recibieron rasburicasa durante más de 7 días (8 y 10 días). Tres pacientes (17%) recibieron una única dosis de rasburicasa, con la que se consiguió mantener la concentración sérica de ácido úrico dentro del rango de valores normales, a pesar de que en dos de estos pacientes se administró tratamiento quimioterápico posterior (a los 6 y 15 días, respectivamente, tras la dosis única de rasburicasa).

Seis de los pacientes (33%) continuaron con tratamiento con alopurinol al finalizar la administración de rasburicasa.

Eficacia

Once pacientes (61%) presentaron una concentración sérica de ácido úrico previa al inicio del tratamiento con rasburicasa superior a 7 mg/dl. Se observó un descenso significativo y mantenido del nivel de ácido úrico independientemente de si los pacientes eran o no hiperuricémicos (porcentaje de respuesta del 100%). Considerando como última medida la determinación de ácido úrico transcurridas 24 horas desde la administración de la última dosis de rasburicasa, la media de concentración sérica de ácido úrico descendió de 9,0 a 0,6 mg/dl (Fig. 1). Concretamente el descenso fue de 12,0 a 0,8 mg/dl en el grupo de pacientes hiperuricémicos, y de 4,3 a 0,2 mg/dl en el de pacientes normouricémicos. Si consideramos únicamente la determinación de ácido úrico tras la primera dosis de rasburicasa, la media de concentración sérica de ácido úrico descendió a 0,2 mg/dl tanto en el grupo de pacientes hiperuricémicos como en el de normouricémicos.

Como se ha indicado anteriormente el resultado de la determinación de ácido úrico en las dos muestras mantenidas a 4 °C y procesadas en 4 horas tras la extracción, fue prácticamente idéntico al obtenido cuando dichas muestras se analizaron siguiendo el circuito habitual establecido en nuestro hospital. Por ello, a pesar de que metodológicamente se debería haber realizado la determinación en todas las muestras tomando medidas especiales de mantenimiento, por cuestiones prácticas se decidió manejarlas siguiendo el procedimiento habitual del hospital.

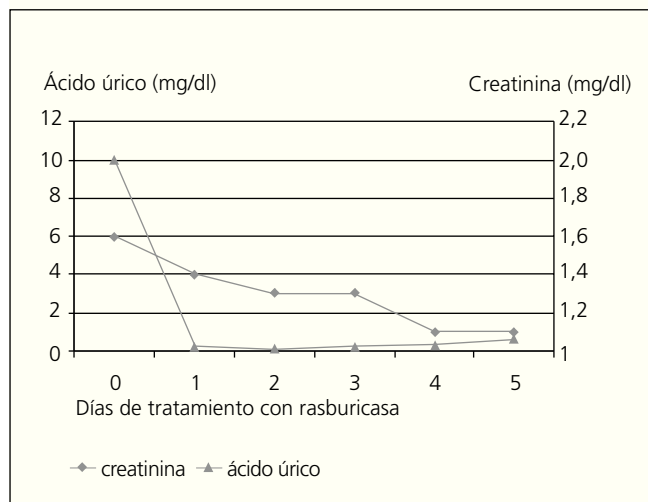


Figura 1.- Concentraciones medias de ácido úrico (mg/dl) y creatinina (mg/dl) de todos los pacientes ($n = 18$) frente a días de tratamiento con rasburicasa.

Otros parámetros de respuesta

Durante el tratamiento con rasburicasa algunos pacientes presentaron rasgos subclínicos de SLT: elevación de

los valores de creatinina sérica ($> 1,1$ mg/dl) en 8 pacientes, hiperfosfatemia ($> 4,5$ mg/dl) en 12 pacientes e hipocalcemia ($< 8,6$ mg/dl) en 13 pacientes.

Tras el tratamiento con rasburicasa se observa un descenso estadísticamente significativo de la concentración de creatinina sérica ($p < 0,05$), tal y como se representa en la figura 1. Asimismo, el resto de parámetros bioquímicos implicados en el SLT se controlaron adecuadamente a lo largo del tratamiento.

Hemodiálisis

Un paciente requirió hemodiálisis para el manejo del fracaso renal agudo previo al tratamiento quimioterápico (creatinina sérica: 6,2 mg/dl), a pesar de la reducción del nivel de ácido úrico inicial (29,7 mg/dl) a valores normales tras el tratamiento con rasburicasa.

Seguridad

El tratamiento con rasburicasa fue bien tolerado, sin que se observaran efectos adversos graves en ningún paciente.

Debido a cuestiones prácticas, sólo en uno de los pacientes pudo realizarse el test previo para caracterizar el déficit enzimático de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, obteniéndose un resultado negativo. En todos los demás se realizó un adecuado despistaje a través de la historia clínica.

Uno de los pacientes incluidos en el estudio recibió dos cursos de tratamiento con rasburicasa, de 10 y 5 días, sin que se objetivara la existencia de reacciones alérgicas ante la reexposición al fármaco. La evolución de la concentración sérica de ácido úrico en este paciente se representa en la figura 2.

DISCUSIÓN

De manera general, podemos decir que la utilización de rasburicasa en nuestros pacientes se ajusta a los criterios de indicación y a la duración de tratamiento establecida por el propio fabricante y avalada por los distintos estudios encontrados en la literatura^{10,14}. Los resultados expuestos en este trabajo se sitúan en la línea de la evidencia científica disponible, según la cual, la administración de rasburicasa resulta eficaz y segura, tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la hiperuricemia aguda en pacientes con neoplasias hematológicas con alto riesgo de desarrollar SLT^{12,15}. Considerando el papel central del ácido úrico en la patología del SLT, la opción de tratamiento con rasburicasa se presenta como un método rápido y eficaz, además de seguro, para reducir la concentración sérica de ácido úrico y disminuir las complicaciones renales. La elección de la concentración plasmática de ácido úrico como variable para

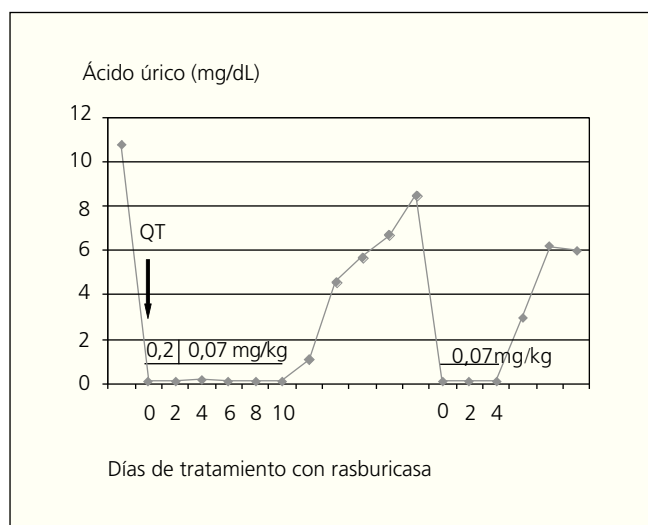


Figura 2.- Evolución de la concentración sérica de ácido úrico en un paciente que recibió dos cursos de tratamiento con rasburicasa.

medir la respuesta se fundamenta en el propio mecanismo de acción del fármaco evaluado (uricolítico) y en la implicación de dicho metabolito en el desarrollo del SLT, puesto que la hiperuricemia es el trastorno principal responsable del SLT y de sus consecuencias. La utilización de rasburicasa en estos pacientes nos ha permitido la administración del tratamiento quimioterápico previsto para cada uno de ellos, sin demoras que podrían haber ocasionado un empeoramiento del pronóstico.

Sin embargo, el análisis de los casos revisados pone de manifiesto una elevada variabilidad en la utilización de rasburicasa en nuestros pacientes. Esto podría explicarse si tenemos en cuenta que aún quedan aspectos por precisar en cuanto a la opción de tratamiento con rasburicasa. Por un lado, no existen guías en las que se establezcan los criterios de selección de pacientes candidatos a la misma aunque sí se encuentra ampliamente aceptado el hecho de que factores como la masa tumoral (caracterizada por los niveles de LDH o el recuento leucocitario) y los niveles de ácido úrico y creatinina, son de gran importancia a la hora de plantear el tratamiento con rasburicasa. Por otro lado, la duración del tratamiento no está bien definida, puesto que no hay ensayos diseñados estratificando los pacientes según este criterio. Estudios recientes sitúan la mediana de duración de tratamiento con rasburicasa en 3-5 días, en función del riesgo de SLT^{12,15,16}.

Además, no hay que olvidar que el coste estimado de un ciclo de tratamiento con rasburicasa a la dosis recomendada en un paciente adulto es aproximadamente 9.000 veces mayor que el tratamiento convencional con alopurinol¹⁷. Esta diferencia de coste entre ambos fármacos es importante, aunque probablemente, si se eligieran adecuadamente los pacientes a tratar con rasburicasa, la disminución en la estancia hospitalaria en días de ingreso en unidades de cuidados intensivos y en hemodiálisis podría compensar esta diferencia.

Si tenemos en cuenta que la dosis de 0,15 mg/kg también se ha demostrado eficaz en los ensayos previos y que, según la experiencia de algunos investigadores, 2-3 dosis podrían ser suficientes en la mayoría de pacientes, el coste del tratamiento con rasburicasa se vería reducido significativamente¹⁸⁻²⁰.

Esta hipótesis se plantea en dos publicaciones recientes. Puesto que para la prevención de la nefropatía por ácido úrico no es necesaria la reducción brusca en la concentración sérica de ácido úrico a valores inferiores al rango de normalidad, proporcionada por rasburicasa, los autores emplean esquemas reducidos de tratamiento con rasburicasa con el fin de disminuir el coste del mismo. El primer trabajo incluye 4 pacientes adultos con SLT, hiperuricemia y fracaso renal atendidos en la unidad de cuidados intensivos. Las dosis de rasburicasa empleadas con éxito fueron: 0,2 mg/kg durante 3 días en un paciente, 0,17 mg/kg en dosis única en otro paciente y 1,5 mg (0,03 y 0,017 mg/kg) en dosis única en otros dos pacientes¹⁹. En la segunda comunicación se describe el caso de tres niños con leucemia linfocítica aguda (LLA) e hiperuricemia tratados eficazmente con una dosis única de 4,5 mg de rasburicasa (0,17, 0,26 y 0,08 mg/kg) previa al inicio de la quimioterapia²⁰.

Otra estrategia también planteada en la literatura, en la que se administra una dosis de rasburicasa que elimina la cantidad de ácido úrico existente, seguida de profilaxis con alopurinol que detiene su producción posterior, podría ser la aproximación más coste-efectiva²¹.

Todo ello nos induce a pensar que, en algunos pacientes podrían ser suficientes dosis inferiores y/o tratamientos de menor duración que los recomendados por el fabricante, especialmente si el nivel de ácido úrico se normaliza y permanece en valores normales²², por lo cual se hacen necesarios más estudios en pacientes adultos y pediátricos para establecer regímenes de tratamiento adecuados con rasburicasa en SLT y elaborar guías para su uso en profilaxis.

La revisión efectuada conjuntamente por los servicios de hematología y farmacia de nuestro hospital, nos ha llevado a la protocolización del empleo de rasburicasa en pacientes adultos diagnosticados de neoplasias hematológicas, basándonos en la evidencia científica disponible.

—En primer lugar, los pacientes son divididos en función del riesgo de desarrollar SLT en *alto* y *bajo riesgo*.

—Son considerados pacientes con *alto riesgo* de sufrir SLT aquellos con:

- Leucemia aguda con recuento leucocitario sanguíneo superior a 100.000/mm³.
- Leucemia tipo Burkitt. Linfoma Burkitt mayor de estadio II o con masa tumoral importante.
- Linfoma agresivo (linfoblástico, células grandes, T periférico) o bajo grado transformado con gran carga tumoral (estadio III-IV y masas tipo “bulky”).
- Pacientes que a pesar de no cumplir las características anteriores son considerados de alto riesgo tras la aplicación del algoritmo de evaluación del riesgo de padecer SLT (Tabla II).

Tabla II. Algoritmo de evaluación del riesgo de padecer síndrome de lisis tumoral (SLT)

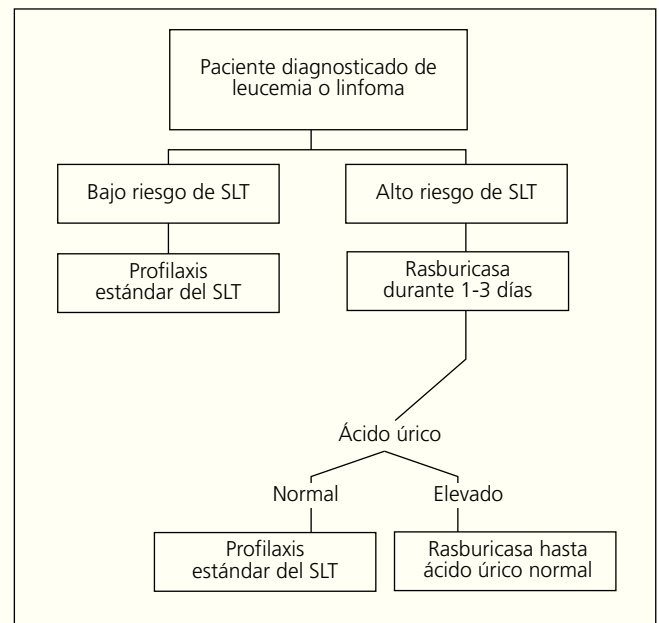
Factores de riesgo	Puntuación
Ácido úrico	
≥ 10 mg/dl	3
≥ 7 y < 10 mg/dl	2
Recuento leucocitos	
≥ 50.000 y < 100.000/mm ³	2
≥ 30.000 y < 50.000/mm ³	1
LDH	
≥ 3 x límite superior normalidad	2
≥ 2 y < 3 x límite superior normalidad	1
Creatinina	
≥ 1,4 mg/dl	2
≥ 1,1 y < 1,4 mg/dl	1
Puntuación total	
Bajo riesgo cuando puntuación < 6	
Alto riesgo cuando puntuación ≥ 6	

En aquellos pacientes considerados de *bajo riesgo* de SLT deberían seguirse las pautas profilácticas estándar (Tabla III); y aquellos con *alto riesgo* de padecer SLT serían candidatos al tratamiento con rasburicasa a la dosis de 0,2 mg/kg, inicialmente durante 1-3 días. Asimismo serían tratados con rasburicasa aquellos pacientes en los que es imposible emplear la profilaxis estándar debido a: vía oral no disponible, efectos adversos graves y/o interacciones con el empleo de alopurinol o incapacidad para soportar hidratación intravenosa agresiva.

Si después de 1-3 días se normaliza la concentración sérica de ácido úrico y se controlan el resto de parámetros bioquímicos, se cambiaría al tratamiento profiláctico estándar siempre que no esté contraindicado. De lo contrario se continuaría con rasburicasa hasta la normalización de los mismos (Figura 3)²².

Tabla III. Profilaxis estándar del síndrome de lisis tumoral (SLT)

- A. Hidratación intravenosa**
1. Iniciar 24-48 horas antes del tratamiento quimioterápico hasta 48-72 horas después
 2. Administrar 3 l/m²/24 h de NaCl 0,9%
- B. Administración de alopurinol**
3. Iniciar 24-48 horas antes del comienzo del tratamiento quimioterápico
 4. 300-400 mg/m²/día vía oral ajustado según la función renal
- C. Alcalinización de la orina**
5. Administrar bicarbonato sódico intravenoso
 6. El objetivo es mantener un pH urinario comprendido entre 6,5-7,5

**Figura 3.-** Algoritmo de decisión para la profilaxis del síndrome de lisis tumoral.

Bibliografía

1. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, García-Conde J, Berg H, Myint H, et al. Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase (rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricaemia and tumor lysis syndrome in haematological cancer patients. *Support Care Cancer* 2003; 11: 249-57.
2. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL. Acute tumor lysis syndrome. A review of 37 patients with Burkitt lymphoma. *Am J Med* 1980; 68: 486-91.
3. Stapleton FB, Strother DR, Roy S, Wyatt RJ, Mc Kay CP, Murphy SB. Acute renal failure at the onset of therapy for advanced stage Burkitt lymphoma and B cell acute lymphoblastic lymphoma. *Pediatrics* 1988; 82: 863-9.
4. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001; 38: 4-8.
5. Sallan S. Management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001; 28: 9-12.
6. Ten Harkel AD, Kist-Van Holthe JE, Van Weel M, Van der Vorst MM. Alkalinization and the tumor lysis syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 27-8.
7. Koduri PR. Acute tumor lysis syndrome and alkali therapy. *Am J Med* 1995; 98: 417.
8. Zyloric. Summary of product characteristics: <http://emc.vhn.net/emc/assets/c/html/Displaydoc.asp?documentID=4565>
9. Ribeiro RC, Pui CH. Recombinant urate oxidase for prevention of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in lymphoid malignancies. *Clin Lymphoma* 2003; 3: 225-32.
10. Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia* 2001; 15: 1505-9.
11. Yeldandi AV, Yeldandi V, Kumar S, Murthy CV, Wang XD,

- Alvares K, et al. Molecular evolution of the urate oxidase-encoding gene in hominoid primates: nonsense mutations. *Gene* 1991; 109: 281-4.
12. Coiffier B, Maunier M, Bologna S, Fermé C, Tilly H, Sonet A, et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4402-6.
13. Lim E, Bennett P, Beilby J. Sample preparation in patients receiving uric acid oxidase (rasburicase) therapy. *Clin Chem* 2003; 49: 1417-9.
14. Pui CH, Mahmoud HH, Wiley JM, Woods GM, Leverger G, Camitta B. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 697-704.
15. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage, 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.
16. Pui CH. Urate oxidase in the prophylaxis or treatment of hyperuricemia: The United States experience. *Semin Hematol* 2001; 38: 13-21.
17. Rasburicase (Elitek) for hyperuricemia. *Med Lett Drugs Ther* 2002; 44: 96-7.
18. Goldman S. Rasburicase: potential role in managing tumor lysis in patients with hematological malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003; 3: 429-33.
19. Hummel M, Buchheidt D, Reiter S, Bergmann J, Hofheinz R, Hehlmann R. Successful treatment of hyperuricemia with low doses of recombinant urate oxidase in four patients with hematologic malignancy and tumor lysis syndrome. *Leukemia* 2003; 17: 2542-4.
20. Lee A, Li C, So K, Chan R. Treatment of impending tumor lysis with single-dose rasburicase. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1614-7.
21. Arnold T, Reuter J, Delman B, Shanholtz C. Use of single-dose rasburicase in a obese female. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1428-31.
22. Holdsworth MT. Role of iv allopurinol and rasburicase in tumor lysis syndrome. *Am J Health-Syst Pharm* 2003; 60: 2213-22.