

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE OCCIDENTE
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

**LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Grecia Veralí Arevalo Barillas

Carné: 2101 72444 0501

Registro académico: 201230382

Previo a conferírsele el título de
MÉDICO Y CIRUJANO

Quetzaltenango Mayo de 2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE OCCIDENTE
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

**LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS**

Grecia Verallí Arévalo Barillas

Carné: 2101 72444 0501

Registro académico: 201230382

F.

Dr. René Eleazar
Rabinal Ramos
Asesor

Dr. René Eleazar Rabinal Ramos
PEDIATRA - NEONATOLOGO
COL. 9358

F.

Dr. César Augusto
Sacalxot Coyoy
Revisor

Dr. César A. Sacalxot
Médico y Cirujano
Col. No. 6,467

Quetzaltenango, Mayo 2022.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE OCCIDENTE
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO**

AUTORIDADES:

RECTOR MAGNÍFICO:

MSC. PABLO ERNESTO OLIVA SOTO

SECRETARIO GENERAL:

DR. GUSTAVO ENRIQUE TARACENA GIL

DIRECTOR GENERAL CUNOC:

DR. CÉSAR HAROLDO MILIÁN REQUENA

SECRETARIO ADMINISTRATIVO:

LIC. JOSÉ EDMUNDO MALDONADO MAZARIEGOS

DIRECTOR DE DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD:

DR. JULIO CESAR FUENTES MÉRIDA

COORDINADORA GENERAL DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO:

DRA. ROXANDA MARÍA POCÓM LÓPEZ

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE OCCIDENTE
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

CONSEJO DIRECTIVO

DIRECTOR GENERAL DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE OCCIDENTE:

DR. CÉSAR HAROLDO MILIÁN REQUENA

SECRETARIO ADMINISTRATIVO:

LIC. JOSÉ EDMUNDO MALDONADO MAZARIEGOS

REPRESENTANTE DE DOCENTES:

MSC. FREDY ALEJANDRO DE JESÚS RODRÍGUEZ

REPRESENTANTES DE ESTUDIANTES:

BR. ALEYDA TRINIDAD DE LEÓN PAXTOR DE RODAS

BR. JOSÉ ANTONIO GRAMAJO MARTIR

REPRESENTANTE DE EGRESADOS:

LIC. VÍCTOR LAWRENCE DÍAZ HERRERA

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE OCCIDENTE
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

TRIBUNAL DE INVESTIDURA

Presidente: DR. JULIO CESAR FUENTES MÉRIDA
Secretaria: DRA. ROXANDA MARÍA POCÓM LÓPEZ
Asesor: RENÉ ELEAZAR RABINAL RAMOS
Revisor: CÉSAR AUGUSTO SACALXOT COYOY

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

COORDINADORA: LICDA. MONICA LIZETTH ARANGO AZURDIA
DRA. ROXANDA MARÍA POCÓM LÓPEZ
DR. JOSÉ LEONEL REYES RUIZ
DRA. ODILY KARINA ALVARADO ROBLES
DR. CARLOS ESTUARDO FUNES MÉRIDA
DR. OSCAR HUMBERTO PIEDRASANTA PALACIOS
DRA. MAYRA JUDITH MAURICIO REYNA



Centro Universitario de Occidente
DIVISION CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

OFICIO C. CIM. No.284 - 2021
Quetzaltenango 03 de septiembre de 2021

Doctor (a)
Cesar Augusto Sacalxot Coyoy.
Carrera de Médico y Cirujano
Ciudad.

Respetable Dr. (a):

De acuerdo al normativo de trabajo de graduación de la Carrera de Medicina del Centro Universitario de Occidente CUNOC, y por haberse establecido la necesidad de mejorar en todo sentido los trabajos de investigación que presentan los estudiantes para obtener el grado académico de Médico y Cirujano, se ha considerado nombrarle como REVISOR (A) del trabajo de graduación titulado: "LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS".

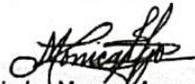
La investigación es presentada por Br. GRECIA VERALÍ ARÉVALO BARILLAS.

Quien tiene como ASESOR (A) a Dr. (a) René Eleazar Rabinal Ramos.

Por lo anterior le agradeceré enviar su dictamen a este Comité, de acuerdo a los parámetros establecidos.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"




Licda. Monica Arango
Coordinadora Comité de Investigación
División Ciencias de la Salud

C.C. Archivo
M.L.A.A./pg.


Dr. César A. Sacalxot
Médico y Cirujano
Col. No. 6,467



Centro Universitario de Occidente
DIVISION CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

OFICIO C. CIM. No. 283 - 2021
Quetzaltenango 03 de septiembre de 2021

Doctor (a)
René Eleazar Rabinal Ramos.
Ciudad.

Respetable Doctor (a):

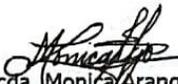
De acuerdo al normativo de trabajo de graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Occidente CUNOC y por haberse establecido la necesidad de mejorar en todo sentido los trabajos de investigación que presentan los estudiantes para obtener el grado académico de Médico y Cirujano, a propuesta de los estudiantes se ha considerado nombrarle como ASESOR (A) del trabajo de graduación titulado: "LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS".

La investigación es presentada por Br. GRECIA VERALÍ ARÉVALO BARILLAS.

Quien tiene como REVISOR (A) a Dr. (a) Cesar Augusto Sacalxot Coyoy.

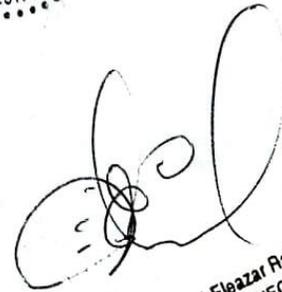
Por lo anterior le agradeceré enviar su dictamen a este Comité, de acuerdo a los parámetros establecidos.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Licda. Monicá Arango
Coordinador Comité de Investigación
División Ciencias de la Salud



C.c. Archivo
M.L.A.A./tg



Dr. René Eleazar Rabinal Ramos
PEDIATRA - NEONATOLOGO
COL. 9359



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala

Centro Universitario de Occidente
DIVISION CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

OFICIO C. CIM. No. 282 - 2021
Quetzaltenango 03 de septiembre de 2021

Br. GRECIA VERALÍ ARÉVALO BARILLAS,
Carrera de Médico y Cirujano
División Ciencias de la Salud
Ciudad.

Respetable Bachiller:

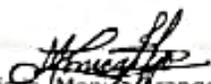
Por este medio me permito hacer de su conocimiento que el Comité de investigación, en SESIÓN ORDINARIA, conoció su TRABAJO DE GRADUACIÓN EN MODALIDAD DE ANTEPROYECTO titulado: "LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS".

Acordando lo siguiente:

Aprobar el anteproyecto mencionado de Br. GRECIA VERALÍ ARÉVALO BARILLAS.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


Licda. Monica Arango
Coordinadora Comité de Investigación
División Ciencias de la Salud



Quetzaltenango mayo de 2022

Dr. Julio Cesar Fuentes Mérida.
Director de la División Ciencias de la Salud
Universidad San Carlos de Guatemala.
Centro Universitario de Occidente.

Respetada Doctor:

De la manera más atenta me dirijo a usted, para hacer de su conocimiento que revisé el trabajo de graduación designado "**LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**" en la modalidad de monografía de compilación presentado por la estudiante **GRECIA VERALÍ ARÉVALO BARILLAS**, quién se identifica con el carné No. **2101 72444 0501** y registro académico **201230382**, como requisito previo a obtener el título de Médico y Cirujano. Considerando que el mismo reúne la calidad Científica, teórica y técnica requerida por la Universidad San Carlos de Guatemala, me permito emitir **DICTAMEN FAVORABLE** para que se le pueda dar el trámite correspondiente.

Sin otro particular.

Atentamente:

F. 

Dr. César Augusto Sacalxot Coyoy

Revisor de Monografía

Dr. César A. Sacalxot

Médico y Cirujano

Col. No. 6,467

Quetzaltenango mayo de 2022

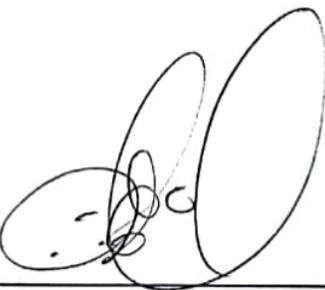
Dr. Julio César Fuentes Mérida.
Director de División Ciencias de la Salud
Universidad San Carlos de Guatemala.
Centro Universitario de Occidente.

Respetable Doctor:

De la manera más atenta me dirijo a usted, para hacer de su conocimiento que asesoré el trabajo de graduación designado "**LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**" en la modalidad de monografía de compilación presentado por la estudiante **GRECIA VERALÍ ARÉVALO BARILLAS**, quién se identifica con el carné No. **2101 72444 0501** y registro académico **201230382**, como requisito previo a obtener el título de Médico y Cirujano. Considerando que el mismo reúne la calidad Científica, teórica y técnica requerida por la Universidad San Carlos de Guatemala, me permito emitir **DICTAMEN FAVORABLE** para que se le pueda dar el trámite correspondiente.

Sin otro particular.

Atentamente:

F. 

Dr. René Eleazar Rabinal Ramos
Asesor de Monografía

Dr. René Eleazar Rabinal Ramos
PEDIATRA - NEONATOLOGO
COL. 9359



Centro Universitario de Occidente
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Quetzaltenango 08 de julio de 2022

Doctor
Julio Cesar Fuentes Mérida
Director de la División de Ciencias de la Salud
Carrera de Médico y Cirujano
CUNOC – USAC

Doctor Julio Fuentes:

Por medio de la presente me permito informar que la estudiante: GRECIA VERALÍ ARÉVALO BARILLAS, ha llenado los requisitos reglamentarios para que se le autorice la Orden de Impresión de Tesis previa revisión por la Coordinadora de la Carrera, denominada "LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS" en fase de informe final.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Licda. Mónica Arango
Coordinadora Comité de Investigación
Carrera de Médico y Cirujano



**EL INFRASCRITO DIRECTOR DE LA DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD DEL
CENTRO UNIVERSITARIO DE OCCIDENTE, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS
DE GUATEMALA.**

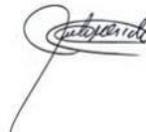
HACE CONSTAR:

Que el Honorable Consejo Directivo en sesión ordinaria del día 26 de enero 2022 según Punto TERCERO, Inciso 3.44 del Acta C.D. No. 2-2022, acuerda "Autorizar la forma de trabajo que está realizando el Comité de Investigación de la Carrera de Médico y Cirujano". y **avala** que debido a la pandemia mundial del COVID-19 y a la dificultad y riesgo que implica ingresar a los hospitales y otros centros de atención para la salud, los estudiantes que se encuentran trabajando sus investigaciones en la fase de protocolo, anteproyecto y los que no tienen aprobado el tema, puedan optar a la **"presentación de una Monografía y Proyectos de Salud"**, entendiéndose que estos últimos cumplirán nada más las fases de anteproyecto y protocolo, por lo que también los estudiantes que hayan sido aprobados en la fase de protocolos pueden optar a su graduación dentro de la carrera, todo esto si ellos lo consideran pertinente, previa solicitud por escrito al comité.

Dado en la ciudad de Quetzaltenango, a nueve días del mes de agosto del año dos mil veintidós.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



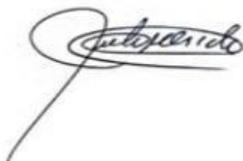
Dr. Julio César Fuentes Mérida
Director de División Ciencias de la Salud
Carrera de Médico y Cirujano
CUNOC- USAC

c.c. archivo
ilpr.

El infrascrito DIRECTOR DE DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD Del Centro Universitario de Occidente ha tenido a la vista la CERTIFICACION DEL ACTA DE GRADUACION No. 042-2022 M y C, de fecha 9 de agosto del año 2022 del (la) estudiante: **Grecia Veralí Arévalo Barillas** con carne No. DPI 2101 72444 0501 y Registro Académico 201230382, emitida por la Coordinadora General de la carrera de MEDICO Y CIRUJANO, por lo que se **AUTORIZA LA IMPRESIÓN DEL TRABAJO DE GRADUACIÓN** titulado: “**LESION RENAL AGUDA ASOCIADA A SINDROME DE LISIS TUMORAL EN PACIENTES PEDIATRICOS**”.

Quetzaltenango, 9 de agosto de 2022.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dr. Julio César Fuentes Mérida
Director de División de Ciencias de la Salud
CUNOC-USAC

DEDICATORIA

A Jesús, nuestro señor, por haberme dado la sabiduría, fuerza y perseverancia que necesité en el trayecto de mi carrera.

A mis padres Pedro Arévalo y Lily Barillas, sabiendo que jamás existirá alguna forma de agradecerles, ya que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, motivándome y dándome la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre todo mi amor y respeto. A Samuel López, por el apoyo y la confianza que siempre me ha brindado, por las cosas que me ha enseñado, las cuales valoro mucho al igual que su presencia en mi vida y todo el cariño mutuo.

A mis hermanas, Samantha y Michelle por acompañarme y enseñarme a ser fuerte pese a la adversidad y luchar con valentía por lo que deseamos en la vida.

A mis sobrinos, Alejandro y Monserrath, para que, en mí, vean un ejemplo de las cosas que podemos lograr si nos lo proponemos.

A mi familia, especialmente a Lupita, Aída, Ingrid, Carlos, Mariela, Silvia, Margarita, Alfredo y Walter, por todo su cariño y apoyo incondicional.

A mi segunda familia, Susana y Julio Batres, por todo su cariño, por abrirme las puertas de su hogar en toda circunstancia, por su apoyo incondicional.

A mis amigos, con quienes nos apoyamos mutuamente en nuestra formación profesional y sus enseñanzas día a día, por compartir buenos y malos momentos especialmente a Kathy, Jenifer, Melany, Lucynda, Kenjy; Agueda, Sophía y Alejandro quienes también me abrieron las puertas de su hogar en muchas ocasiones, para lograr esta meta.

Al Dr. Walter Urrutia, por depositar su confianza en mí y por la oportunidad que me ha dado para mi desarrollo como profesional ¡infinitas gracias!

ÍNDICE

PRÓLOGO	1
i. INTRODUCCIÓN	2
ii. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
iii. OBJETIVOS	5
General	5
Específicos	5
iv. MÉTODOS Y TÉCNICAS	6
CAPÍTULO I.	7
LESIÓN RENAL AGUDA	7
1.1 Incidencia	7
1.2 Factores De Riesgo	8
1.2.1 Pacientes en estado crítico.....	8
1.2.2 Recién nacidos.....	8
1.2.3 Uso de nefrotóxicas	8
1.2.4 Condiciones comórbidas	8
1.3 Epidemiología	9
1.4 Definición.	10
1.5 Etiología	11
1.6 Hallazgos Clínicos	14
1.7 Clasificación de la Lesión Renal Aguda	14
1.8 Fisiopatología.	17
1.9 Diagnóstico de Lesión Renal Aguda.	18
1.9.1 Pruebas de Laboratorio.	19
1.9.2 Diagnóstico Diferencial	21
1.9.3 Identificación De La Causa Subyacente	21
1.10 Prevención de la Lesión Renal Aguda	24
1.11 Manejo de la Lesión Renal Aguda	25
1.11.1 Manejo de Líquidos	25
1.11.2 Hipovolemia.....	26
1.11.3 Euvolemia	26

1.11.4 Hipervolemia	26
1.11.4 Niños con enfermedades graves	26
1.11.5 Manejo de electrolitos.....	27
1.11.6 Acidosis metabólica	27
1.11.7 Hipertensión	28
1.11.8 Apoyo nutricional	28
1.11.9 Manejo de medicamentos	29
1.12 Terapia de Reemplazo Renal.....	30
1.13 Terapias farmacológicas específicas para la lesión renal aguda establecida.	31
1.14 Mortalidad durante la hospitalización por LRA.	32
CAPÍTULO 2.....	33
SÍNDROME DE LISIS TUMORAL.....	33
2.1 Antecedentes.....	33
2.2 Definición.....	33
2.3 Fisiopatología.....	34
2.4 Clínica	35
2.5 Estratificación y Grupos de Riesgo.....	36
CAPÍTULO 3.....	39
LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL.....	39
3.1 Generalidades.....	39
3.2 Prevención y Tratamiento.....	40
3.3 Manejo del Desequilibrio Hidroelectrolítico.....	42
8.3.1 Hiperpotasemia.....	42
8.3.2 Hiperfosfatemia.....	42
8.3.3 Hipocalcemia.....	42
3.4 Terapia de Reemplazo Renal.....	43
CAPÍTULO IV.....	45
ANÁLISIS.....	45
v. CONCLUSIONES.....	50
vi. RECOMENDACIONES.....	51
vii. ANEXOS.....	52
Matriz de artículos encontrados según el nivel de evidencia y tipo de estudio .	52
Matriz de datos de buscadores y términos utilizados	53
Entrevista Sobre Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral .	54

Informe de Originalidad.....	60
viii. BIBLIOGRAFÍA.....	61

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 Causas de lesión renal aguda.....	13
TABLA 2 Clasificaciones disponibles de lesión renal aguda.....	16
TABLA 3 Definición de Cairo-Bishop del síndrome de lisis tumoral de laboratorio.....	34
TABLA 4 Factores de riesgo del síndrome de lisis tumoral.....	38
TABLA 5 Matriz de artículos encontrados según el nivel de evidencia y tipo de estudio...	52

PRÓLOGO

Desde hace varios años se conoce el Síndrome de Lisis Tumoral, como la emergencia oncológica más frecuente en la población pediátrica, que puede ser potencialmente fatal, conlleva una serie de trastornos metabólicos que se producen cuando un gran número de células neoplásicas muere rápidamente, lo que conduce a la liberación de iones intracelulares y subproductos metabólicos en la circulación sistémica, que exceden los mecanismos regulatorios y excretores normales, provocando así, isquemia tubular y la consecuente lesión renal aguda (LRA) Clínicamente, el síndrome se caracteriza por el rápido desarrollo de hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y lesión renal aguda. Por ello surgió el interés de estudiar este tema, realizando la investigación que lleva por título “Lesión Renal Aguda Asociada a Síndrome de Lisis Tumoral en Pacientes Pediátricos”. Siendo parte de los requisitos de graduación, para obtener el título de Médico y Cirujano. La elaboración de esta investigación fue realizada a través de una revisión bibliográfica de artículos publicados durante los años 2015 a 2021.

La idea principal de esta investigación se basa en determinar la etiología de la Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral en pacientes pediátricos, teniendo en cuenta los factores de riesgo predisponentes, las manifestaciones clínicas, la controversia del tratamiento y el índice de mortalidad.

Durante el desarrollo de esta investigación, podrá encontrar los datos relevantes en relación a esta patología, los cuales se dividen en cuatro capítulos. En el Primer Capítulo se describe la Lesión Renal Aguda; incidencia, factores de riesgo, epidemiología, definición, etiología, hallazgos clínicos, clasificación, fisiopatología, diagnóstico, prevención, manejo, terapia de reemplazo renal, terapia farmacológica y mortalidad; en el Segundo Capítulo se describe el Síndrome de Lisis Tumoral, antecedentes, definición, fisiopatología, clínica, estratificación y grupos de riesgo, en el Tercer Capítulo se describe la Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral, generalidades, prevención, tratamiento, manejo del desequilibrio hidroelectrolítico y terapia de reemplazo renal y en el Cuarto Capítulo se realiza un Análisis de los estudios que fundamentan todas los aspectos e interrogantes que suscitaron esta investigación.



Br. Grecia Veralí Arévalo Barillas

i. INTRODUCCIÓN

La LRA se define como una disfunción renal abrupta, caracterizada por una rápida disminución de la función renal, reducción de la eliminación de productos de desecho, desregulación del equilibrio de electrolitos y ácido- base, y deterioro de la homeostasis de líquidos, que puede variar desde cambios discretos en los marcadores bioquímicos hasta insuficiencia renal que requiere terapias de reemplazo renal (TRR). La LRA se clasifica en prerrenal, intrínseca y postrenal; independientemente de su causa y clasificación, la LRA es una afección asociada a consecuencias a largo plazo, que aumentan la morbilidad de los pacientes que la padecen.

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una entidad oncometabólica importante que requiere reconocimiento y manejo inmediato. El SLT comprende un trastorno clínico-laboratorio del metabolismo celular, que puede provocar lesión renal aguda (LRA) grave, arritmias cardíacas, convulsiones y la muerte. La muerte celular mediada por un tratamiento dirigido contra el cáncer (quimioterapia u otra intervención farmacológica antitumoral, embolización del tumor o radioterapia) o muerte celular espontánea en células cancerosas que se dividen rápidamente (lo que se conoce como SLT espontáneo) conduce a una salida de material celular rico en potasio, fósforo y ácido úrico en el torrente sanguíneo. Sin embargo, los niveles séricos de calcio suelen disminuir en pacientes con SLT debido a su unión al exceso de fósforo. Estos trastornos metabólicos clave median en el deterioro agudo de la función renal, la arritmogenicidad cardíaca, la toxicidad del sistema nervioso central y, en última instancia, la muerte.

La LRA asociada a SLT, a su vez se asocia a mayor índice de mortalidad y es consecuencia de las alteraciones metabólicas, hiperuricemia y/o nefrocalcinosis, por lo tanto, el tratamiento va determinado según los grupos de riesgo y dentro de él, se incluyen, medidas preventivas y terapéuticas como lo son la hiperhidratación, el uso de agentes reductores de urato como el alopurinol y la rasburicasa y de ser necesario el tratamiento de reemplazo renal temprano. Por ello surge la pregunta ¿Cuál es la etiología de la lesión renal aguda asociada a síndrome de lisis tumoral? Por ende, el objetivo de esta investigación es determinar con base científica la etiología de la LRA asociada a SLT en pacientes pediátricos. Para cumplir con este objetivo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de documentos de gran valor científico, utilizando distintas bases de datos, guías, manuales y libros.

ii. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de lisis tumoral (SLT) se define como una emergencia metabólica (1) causada por la lisis masiva y repentina de células tumorales y su consecuente liberación, hacia el espacio intersticial e intravascular, (2) de exorbitantes elementos intracelulares que exceden los mecanismos regulatorios y excretores normales, entre estos elementos se incluyen ácidos nucleicos, proteínas y electrolitos. Lo que conduce a una alteración hidroelectrolítica, esta injuria supera la capacidad renal de eliminación, provocando consecuentemente lesión renal aguda. La lisis tumoral también libera citocinas que provoca síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y, a menudo, falla multiorgánica (3).

La alteración más frecuente es la hiperuricemia, la cual puede precipitar lesión renal por necrosis tubular aguda que se explica porque los nucleótidos de ácidos nucleicos se metabolizan a hipoxantina por la xantina oxidasa y se convierten en xantina para terminar con la formación de ácido úrico, el cual de forma normal se elimina vía renal. (4) En el SLT se supera la capacidad renal excretora y se acumula el ácido úrico, lo que por tanto produce hiperuricemia. Posteriormente el ambiente ácido de los túbulos colectores renales provoca que el ácido úrico se cristalice y precipite en la nefrona distal, lo que ocasiona obstrucción tubular y lesión renal aguda obstructiva. (5)

Las células neoplásicas tienen niveles altos de fosfato y cuando se liberan de manera secundaria a la lisis celular y disminuyen la eliminación renal, se presenta hiperfosfatemia (3). Lo cual altera el equilibrio del calcio y fósforo, con la consecuente cristalización del fosfato de calcio y su precipitación en la microcirculación y en los túbulos renales. Alterando de gran manera la filtración glomerular y es factor de daño para desarrollar lesión renal por nefropatía obstructiva a nivel tubular o por nefrocalcinosis. La hipocalcemia es secundaria a la hiperfosfatemia, que favorece la precipitación tubular de fosfato de calcio. Como factores coadyuvantes se observan niveles bajos de 1-25 dihidroxivitamina D3 y actividad ineficiente de la enzima renal 1-alfa hidroxilasa. Sin embargo, la alteración más precoz y que expone la vida es la hiperkalemia, que ocurre por la liberación celular excesiva de potasio, así como la lesión renal (6).

La asociación entre enfermedad renal y desarrollo de SLT es fuerte y ha sido descrita en poblaciones y tumores variados. Un estudio con casi 1200 niños con Linfoma no Hodgkin (LNH) reveló que, de los 63 pacientes que desarrollaron SLT, 43 tenían evidencia de disfunción renal al ingreso, aunque la etiología de esta alteración no fue aclarada. En un grupo de 772 pacientes con diagnóstico reciente de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) la creatininemia previa al inicio del tratamiento fue fuertemente predictiva para el desarrollo de SLT. Pacientes con concentraciones de creatinina >1,4 mg/dl tuvieron 10.7 más chances de padecer SLT comparado con aquellos con valores más bajos. El SLT es más frecuente entre pacientes con enfermedades hematológicas. No hay trabajos aleatorizados que evalúen el tratamiento del SLT y examinen la mortalidad como salida primaria pero el desarrollo de injuria renal aguda asociada al SLT es, claramente, un predictor de mortalidad. Se publicó un trabajo con 63 pacientes con enfermedades oncohematológicas y SLT, la mortalidad a los 6 meses fue de 21% en aquellos que no presentaron injuria renal aguda al ingreso a la unidad de terapia intensiva y de 66% para aquellos que sí la presentaban (4).

Por lo que se considera de suma importancia conocer la etiología de la lesión renal aguda secundaria al síndrome de lisis tumoral, a través de una compilación de artículos científicos que tengan al menos 5 años de antigüedad desde su publicación, obteniendo de esta manera información confiable, meticulosa y detallada, para que en base a ellos logremos responder las siguientes interrogantes ¿Cuáles son los factores de riesgo de la lesión renal aguda secundaria a SLT? ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la lesión renal aguda? ¿Cuál es el tratamiento de elección para la lesión aguda secundaria al SLT según su estadificación? ¿Cuál es el índice de mortalidad asociado?

iii. OBJETIVOS

General.

Conocer la etiología de la lesión renal aguda secundaria al síndrome de lisis tumoral en pacientes pediátricos.

Específicos

- Recopilar fuentes de información verídicas y confiables que contribuyan a conocer la enfermedad renal aguda secundaria al síndrome de lisis tumoral en pacientes pediátricos.
- Determinar los factores de riesgo de la lesión renal aguda secundaria a síndrome de lisis tumoral en pacientes pediátricos.
- Identificar las manifestaciones clínicas comunes de la lesión renal aguda en presencia del síndrome de lisis tumoral en pacientes pediátricos.
- Conocer el tratamiento de la lesión renal aguda asociada a síndrome de lisis tumoral, según la estadificación de riesgo, en pacientes pediátricos.
- Identificar el índice de mortalidad que se asocia a lesión renal aguda en presencia del síndrome de lisis tumoral en pacientes pediátricos.

iv. MÉTODOS Y TÉCNICAS

Se llevó a cabo una monografía por compilación tipo descriptiva, sobre Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral. La información obtenida fue resultado de una búsqueda en bases de datos como: PubMed, Elsevier, Scielo, BASE, UpToDate. Los DeCS utilizados fueron: emergencias oncológicas, síndrome de lisis tumoral, lesión renal aguda, nefropatía por uratos, hiperuricemia, terapia de reemplazo renal, Los MeSH fueron: acute kidney injury associated with tumor lysis syndrome, urate nephropathy. Los operadores lógicos utilizados fueron: tumour lysis syndrome AND acute kidney injury OR urate nephropathy AND children OR child OR pediatrics. Se incluyeron solo artículos científicos publicados a partir del año 2015 al 2021, en idioma inglés y español, estudios realizados en la población pediátrica con enfoque hacia Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral. Se integraron estudios sistemáticos, ECA, metanálisis, estudios de casos y controles y estudios observacionales prospectivos (ver anexo 1 y 2) Se realizó la selección de los artículos, utilizando solamente los que cumplían con los criterios de inclusión tras la lectura del título y el resumen. Una vez seleccionados los artículos fueron analizados y organizados en el estudio monográfico.

Se utilizó un gestor de referencias bibliográficas, el cual es una herramienta que permite crear bases de datos personales de referencias bibliográficas importando dichas referencias desde cualquier base de datos, revista, o introduciendo las referencias de forma manual, generar bibliografías seleccionando el formato, que se adapta al exigido en las publicaciones periódicas, esto con la finalidad de tener un orden sistemático de las bibliografías utilizadas, el gestor bibliográfico utilizado en este estudio monográfico es Zotero .

CAPÍTULO I.

LESIÓN RENAL AGUDA

SUMARIO

- Incidencia
- Factores de Riesgo
- Epidemiología
- Definición
- Etiología
- Hallazgos Clínicos
- Clasificación
- Fisiopatología
- Diagnóstico
- Prevención
- Manejo de la Lesión Renal Aguda
- Terapia de Reemplazo Renal
- Tratamiento Farmacológico para Lesión Renal Aguda Estable
- Mortalidad

1.1 Incidencia.

La incidencia depende de la enfermedad base. En los niños que ingresan en Cuidados Intensivos, el riesgo de sufrir lesión renal aguda (LRA) aumenta un 5-10% respecto a la hospitalización general. Cuando se trata de trasplante de médula, el riesgo se multiplica por tres y en los que precisan ventilación mecánica o drogas vasoactivas por cinco.

La incidencia de la lesión renal aguda a nivel mundial en niños hospitalizados por cualquier causa y aplicando los criterios Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) se ha estimado en uno de cada tres con una mortalidad del 14%, siendo tanto la incidencia como la mortalidad mayor en países menos desarrollados.

1.2 Factores De Riesgo

El riesgo de LRA pediátrica aumenta para los niños y los recién nacidos que requieren cuidados intensivos, los que reciben medicamentos nefrotóxicos y los que tienen enfermedades crónicas subyacentes.

1.2.1 Pacientes en estado crítico.

El riesgo de LRA es mayor en los niños atendidos en unidades de cuidados intensivos (UCI) (32-37). Además, la LRA grave en niños en estado crítico se asocia con una mayor mortalidad. (38)

Los factores de riesgo más frecuentes de LRA en niños en estado crítico incluyen sepsis, insuficiencia multiorgánica, nefrotoxinas, cardiopatía congénita, neoplasias malignas, enfermedad renal primaria, hipotensión y shock, hipoxemia e isquemia renal (38-39). Para los pacientes que requieren ventilación mecánica y/o soporte vasopresor, el riesgo informado de LRA aumenta a más del 80 por ciento (3).

1.2.2 Recién nacidos.

Los bebés atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) tienen riesgo de LRA, lo que aumenta la mortalidad (40-41). Los factores de riesgo adicionales para la LRA neonatal incluyen cardiopatía congénita (10), peso muy bajo al nacer (MBPN; peso al nacer <1500 g) (11), sepsis (12), edad gestacional baja (13) y asfixia perinatal.

1.2.3 Uso de nefrotóxicas

El uso de medicamentos nefrotóxicos es un factor de riesgo común para la LRA en los niños. Sin embargo, el uso de exámenes de detección diarios de registros de salud electrónicos de niños hospitalizados con alta exposición a nefrotóxicas puede identificar un aumento en la creatinina sérica y conducir a intervenciones clínicas que pueden reducir la tasa de LRA (16).

1.2.4 Condiciones comórbidas

La incidencia general de LRA está aumentando con el uso cada vez mayor de tecnología intensiva y avanzada para niños con enfermedades crónicas o con enfermedades graves (9). Como resultado, la incidencia de LRA es sustancialmente mayor en poblaciones especializadas con enfermedades graves, incluidos niños con cardiopatías congénitas que

requieren intervención quirúrgica (17) (18), cáncer (19) (20), trasplante de células madre hematopoyéticas (20) (21), trasplante de hígado (22), síndrome nefrótico (23) o crisis de dolor vaso oclusivo de células falciformes (24).

1.3 Epidemiología

La lesión renal aguda es un proceso dinámico que es multifactorial y complejo. Tradicionalmente la LRA se ha clasificado en tres categorías: prerrenal, intrínseca y postrenal; sin embargo, la etiología de la LRA ha cambiado drásticamente. Actualmente, la LRA multifactorial es una realidad porque, en el ámbito de cuidados intensivos, es frecuente que un mismo paciente permanezca expuesto, por ejemplo, a sepsis, shock y nefrotoxicidad por fármacos.

Además, las cirugías cardíacas complejas y el tratamiento quimioterapéutico para la neoplasia también evolucionaron y se hicieron más disponibles, dejando a estos pacientes también expuestos al riesgo de LRA relacionada con esta atención médica (7). Se ha reportado una incidencia muy amplia de LRA en pacientes críticos que oscila entre 4% hasta 70%. Recientemente y utilizando los criterios diagnósticos de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes traducido como enfermedad renal: mejorando los desenlaces globales), la incidencia se reporta entre 26%-37%. La incidencia de la LRA es aún mayor en poblaciones especiales:

- 58%-90% en pacientes en ventilación mecánica o víctimas de trauma
- 64% en pacientes en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)
- 45% en víctimas de quemaduras
- 30%-56% en niños operados de cardiopatías congénitas (a menor edad hay mayor incidencia)
- 17%-45% pacientes trasplantados de médula ósea (25)

Los factores de riesgo asociados a LRA difieren según la región, pero en la población pediátrica en general se han descrito la gastroenteritis aguda (29%), medicamentos nefrotóxicos, sepsis y la lesión hipóxico-isquémica (43.5% en neonatos vs 20.5% en >30 días). En los pacientes críticos la LRA se ha asociado a la morbilidad de base como a la presencia de falla hepática, falla respiratoria, choque, trastornos de coagulación, uso de ventilación mecánica, transfusiones de hemoderivados, uso de accesos vasculares y aporte de nutrición enteral o parenteral. De forma

tal que la epidemiología ha cambiado desde los años 80 donde la causa más frecuente era la lesión renal intrínseca y actualmente se debe a complicaciones de las enfermedades sistémicas.

1.4 Definición.

La primera definición internacional de LRA se implementó en 2004 con la clasificación RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage), seguida pronto por la Clasificación AKIN (Acute Kidney Injury Network). Las definiciones de AKI (Acute Kidney Injury) han sido desde entonces refinadas y modificadas para tener en cuenta a los niños. El KDIGO clasificación, sucesora de RIFLE y AKIN, es actualmente la definición de AKI más utilizada, y es aplicable a niños y en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) (7) (26) (27)

LRA se define como una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG), que tradicionalmente se manifiesta por un aumento o elevación de la creatinina sérica desde el inicio, y/o una reducción en la diuresis. Clínicamente, como se analiza a continuación, el hallazgo de laboratorio más utilizado para hacer el diagnóstico de lesión renal aguda sigue siendo una creatinina sérica elevada (o un aumento).

Sin embargo, la creatinina sérica suele ser una prueba tardía e imprecisa, ya que refleja la TFG en individuos en estado estacionario con una función renal estable y no refleja con precisión la TFG en un paciente cuya función renal está cambiando. Por ejemplo, un niño en las primeras etapas de LRA severa con una TFG marcadamente reducida puede tener una creatinina relativamente normal o ligeramente elevada, ya que no ha habido suficiente tiempo para la acumulación de creatinina. Además, la creatinina se elimina mediante diálisis y no es posible evaluar la función renal utilizando la creatinina sérica una vez que se inicia la diálisis. Además, los niveles de creatinina sérica pueden variar con varios factores no renales, como la edad, el sexo, la masa muscular, la presencia de sepsis, el estado nutricional y de hidratación del niño. A pesar de estas limitaciones, la creatinina sérica elevada sigue siendo el hallazgo de laboratorio más utilizado para hacer el diagnóstico de LRA en niños. (56) (28)

Si bien una disminución en la producción de orina es un criterio importante para el diagnóstico de LRA, la mayoría de la literatura publicada ha utilizado solo cambios de creatinina sérica, ya que este último se extrae más fácilmente de los datos en los registros de salud electrónicos. Además, los cambios en la producción de orina en LRA se confunden por las dificultades con la medición, el estado de hidratación y el uso de líquidos y diuréticos. A pesar de estas limitaciones, los datos disponibles han demostrado que el grado de oliguria está

fuertemente asociado con malos resultados en niños con LRA y que la no inclusión de la oliguria en la definición de LRA puede conducir a un subdiagnóstico sustancial. (29)

1.5 Etiología

La etiología de la LRA ha cambiado en los últimos 10 a 20 años desde la enfermedad renal primaria (síndrome urémico hemolítico, glomerulonefritis) a las complicaciones renales de la enfermedad sistémica o tratamiento asociado (sepsis, enfermedad cardíaca, enfermedad oncológica).

Las causas comunes de LRA en pacientes pediátricos críticamente enfermos fueron la isquemia renal, la medicación nefrotóxica y la sepsis, y estas condiciones conducen a la necrosis tubular aguda. La etiología de la LRA se clasifica en enfermedad prerrenal, renal (intrínseca) o posrenal. Las causas de la hiperazoemia prerrenal son la pérdida absoluta del volumen sanguíneo efectivo, como la hemorragia, y la pérdida relativa debida a la fuga capilar en la sepsis. La oxigenación por membrana extracorpórea y la insuficiencia cardíaca pueden ser causas prerrenales.

Los agentes farmacológicos como la indometacina, la tolazolina, el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina pueden causar LRA al disminuir la perfusión renal. Cuando el flujo sanguíneo renal disminuye, la autorregulación renal preserva la tasa de filtración glomerular (TFG) al aumentar el tono simpático renal, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el aumento de la activación de hormonas como la vasopresina y la endotelina. Si la función tubular está intacta, la reabsorción de sodio y urea urinaria puede aumentar en respuesta a la disminución del flujo sanguíneo renal.

Estos cambios hemodinámicos renales mantienen la expansión del volumen sistémico y la presión arterial. Esta situación se refleja en bajas concentraciones de sodio en la orina, baja concentración de urea en la orina y aumento de la proporción de urea en sangre la creatinina. Este período de hipoperfusión renal, llamado "angina renal", es fundamental para reconocer y tratar para prevenir el daño celular. El reconocimiento rápido y la corrección de la causa de la hipoperfusión renal pueden restaurar la TFG.

A diferencia de la LRA prerrenal, se supone que las anomalías de la función renal en la LRA intrínseca no son inmediatamente reversibles. La gravedad de la LRA intrínseca varía desde disfunción tubular leve hasta necrosis tubular aguda y necrosis corticomedular con daño renal irreversible. La lesión renal intrínseca se puede dividir en enfermedad glomerular, vascular,

tubular e intersticial. Se debe sospechar de glomerulonefritis/enfermedades vasculares cuando los niños presentan LRA sin una causa identificable. El examen del sedimento urinario puede diferenciar la lesión glomerular de la tubular, y la evaluación de laboratorio en busca de anticuerpos autoinmunes y una biopsia renal diagnóstica pueden ser útiles para diferenciar la causa.

Los agentes farmacológicos son una de las causas más comunes de LRA nefrotóxica, y estas toxinas pueden causar LRA al disminuir la perfusión renal (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), por lesión tubular directa (aminoglucosidas, cefalosporinas, anfotericina B, rifampicina, vancomicina, antiinflamatorios no esteroideos, medios de contraste, mioglobina/hemoglobina), por nefritis intersticial u obstrucción tubular (aciclovir, ácido úrico).

El mecanismo patogénico de la LRA en la sepsis es complejo y multifactorial, y se sabe que está relacionado con la combinación de alteraciones del flujo sanguíneo y lesión mediada por citoquinas. (26)

Aunque se usa con menos frecuencia, la LRA también se puede ser:

Situación clínica o circunstancia

- La LRA adquirida en la comunidad es más probable que se asocie con un solo insulto predominante, más comúnmente de depleción de volumen, y con frecuencia es reversible.
- La LRA adquirida en el hospital, especialmente en el entorno de cuidados intensivos, con frecuencia es multifactorial y, a menudo, forma parte de una falla multiorgánica más extensa. Esta forma de LRA a menudo acompaña a otros procesos de enfermedad de órganos y complica notablemente el manejo y el resultado del paciente.

La medición de la producción de orina es especialmente útil en el entorno de cuidados intensivos, ya que el grado de oliguria afecta el manejo de líquidos y electrolitos y está fuertemente asociado con malos resultados. Sin embargo, la presencia de un volumen normal de orina no excluye la LRA.

- Anuria: ausencia de diuresis.
- Oliguria: producción de orina <1 ml/kg por hora en lactantes y en niños y adultos, producción de orina $<0,5$ ml/kg por hora durante más de seis horas.
- No oliguria: producción de orina durante más de seis horas > 1 ml/kg por hora para lactantes y $> 0,5$ ml/kg por hora para niños y adultos.

- Poliuria: producción de orina superior a 3 ml/kg por hora. Algunos pacientes con un defecto de concentración urinaria presentarán AKI poliúrico, en particular aquellos con necrosis tubular aguda y aquellos con AKI nefrotóxica.

TABLA 1. Causas de Lesión Renal Aguda

PRE RENAL	INTRÍNSECA	POSTRENAL
1. Disminución del volumen intravascular <ul style="list-style-type: none"> • Deshidratación • Gastroenteritis • Hemorragia • Diabetes insípida • Quemaduras • Diuréticos 2. Redistribución del volumen intravascular <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis • Pancreatitis • Obstrucción intestinal • Peritonitis • Síndrome nefrótico • Falla hepática 3. Disminución del gasto cardíaco <ul style="list-style-type: none"> • Falla cardíaca • Choque cardiogénico • Miocarditis • Taponamiento cardíaco 	1. Necrosis tubular aguda 2. Medicamentos nefrotóxicos <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos • Antiinflamatorios no esteroideos • Quimioterapia • Contraste radiográfico • Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) 3. Toxinas <ul style="list-style-type: none"> • Envenenamientos • Etilenglicol • Metales pesados 4. Síndrome de Lisis tumoral (nefropatía por ácido úrico) 5. Mioglobinuria 6. Hemoglobinuria 7. Nefritis intersticial aguda idiopática o inducida por drogas 8. Glomerulonefritis aguda <ul style="list-style-type: none"> • Postinfecciosa • Púrpura de Henoch-Schonlein, Sd. Goodpasture 9. Patología vascular <ul style="list-style-type: none"> • Trombosis de arteria/vena renal • Sd Hemolítico urémico • Púrpura trombótica trombocitopénica • Necrosis cortical 10. Congénitas <ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia o displasia renal • Riñones poliquísticos 	1. Válvulas uretrales posteriores 2. Obstrucción del tracto de salida renal 3. Obstrucción ureteral bilateral 4. Vejiga neurogénica 5. Disfunción vesical 6. Trauma

Fuente: Protocolo de Lesión Renal Aguda Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel

1.6 Hallazgos Clínicos.

En la mayoría de los niños, la LRA se presenta con signos y síntomas que resultan directamente de alteraciones de la función renal. Estos incluyen edema (debido a la acumulación progresiva de líquido), disminución o ausencia de diuresis, hematuria macroscópica y microscópica y/o hipertensión. En estos pacientes, a menudo hay un factor etiológico conocido que predispone al niño a la LRA, como shock o insuficiencia cardíaca, o una infección estreptocócica anterior que se observa en pacientes con glomerulonefritis posestreptocócica.

El control de laboratorio de pacientes en riesgo identifica alteraciones de la función renal, como elevaciones de creatinina sérica y/o nitrógeno ureico en sangre (BUN), o análisis de orina anormales. Por ejemplo, el seguimiento continuo identificará con frecuencia un aumento de la creatinina sérica en niños sometidos a cirugía posquirúrgica, aquellos sometidos a tratamiento por malignidad o aquellos que reciben agentes potencialmente nefrotóxicos. Otras alteraciones son: Hiperkalemia, hiponatremia o hipernatremia, hiperfosfatemia, hipocalcemia y acidosis metabólica.

La LRA, identificada mediante pruebas de laboratorio, es frecuente en pacientes en estado crítico con insuficiencia o disfunción multiorgánica (3) (4) (30). En estos pacientes atendidos en el entorno de cuidados intensivos, el pronóstico es reservado ya que la LRA se asocia con mortalidad y morbilidad significativa (4) (7).

Con menos frecuencia, los pacientes sin signos o síntomas de lesión renal se presentarán como resultado de hallazgos de laboratorio inesperados de creatinina sérica o BUN elevados, o análisis de orina anormales. Esto puede ocurrir en un paciente que presenta vasculitis (p. ej., vasculitis por inmunoglobulina A) que inicialmente se presenta con erupción cutánea, artritis y dolor abdominal, en quien la evaluación inicial demuestra una creatinina sérica elevada y/o un análisis de orina anormal (4). Además, los pacientes con nefritis intersticial aguda también pueden presentar un aumento agudo de la creatinina sérica y un análisis de orina anormal con síntomas inespecíficos o sin síntomas (p. ej., malestar general y vómitos).

1.7 Clasificación de la Lesión Renal Aguda.

La primera definición estándar para AKI fue el RIFLE clasificación, publicado en 2004. Es un acrónimo con las iniciales de las cinco fases propuestas para el Clasificación de AKI: riesgo, lesión, falla, pérdida de función y enfermedad renal en etapa terminal. Esta clasificación se basó

en dos marcadores ampliamente disponibles para la función renal: cambios en la creatinina sérica o tasa de filtrado glomerular y gasto urinario. Sin embargo, los valores considerados en su creación cambios contemplados en GFR y creatinina sérica en pacientes adultos, haciendo es imposible aplicarlo al grupo de edad pediátrica. En este contexto, en 2007 se publicó una adaptación de esta clasificación para la edad pediátrica del grupo. El P-RIFLE usó la reducción estimada en aclaramiento de creatinina (CrCl) para medir los cambios en la función renal. (3)

Avances en los estudios sobre las consecuencias de LRA en pacientes críticamente enfermos mostró que incluso pequeños aumentos en la creatinina sérica causaron una mayor mortalidad, que condujo al desarrollo del Riñón Agudo Red de lesiones (AKIN) para AKI. Este nuevo modelo clasificó el AKI en tres estadios, según su gravedad, con la etapa 1 definida como un aumento de 0.3 mg/dL en creatinina sérica en relación con el valor basal.

En 2012 se estableció la clasificación KDIGO, con el objetivo de unificar las tres clasificaciones existentes para simplificar y universalizar su uso, ya que se puede utilizar para pacientes adultos y pediátricos. Esta definición, la más actual disponible en la literatura, también toma en cuenta dos características fácilmente verificables: suero creatinina (o CrCl estimado para pacientes menores de 18 años de edad) y diuresis. Aunque es la clasificación actual y adecuada para pediatría por grupo de edad, todavía había una necesidad de adaptación al período neonatal, fase en la que la fisiología renal tiene particularidades. (31).

Así, la clasificación KDIGO para AKI en el período neonatal se publicó en 2015. La etapa 2 AKI es cuando hay reducción de orina salida por un período más corto; y el valor absoluto de la creatinina sérica es mayor o igual a 2,5 mg/ dL se considera etapa 3, ya que representa un CrCl inferior a 10 ml/min/1,73 m² en neonatos. Otra peculiaridad es que el valor de creatinina basal es definido como el valor anterior más bajo, ya que la creatinina en nacimiento refleja la creatinina materna, y fisiológicamente evoluciona con caídas durante los primeros días de vida. El cálculo estimado de CrCl se realiza utilizando el Fórmula de Schwartz, que considera que CrCl es el resultado de la multiplicación de la altura del paciente en centímetros por una constante k, dividida por el suero creatinina en mg/dL.^{24,25} La fórmula original utiliza creatinina sérica medida por el método de Jaffe y la constante k varía según el paciente rango de edad.

La versión más actual de la fórmula de Schwartz utiliza un valor único para la constante k = 0,413, independientemente del grupo de edad y creatinina sérica medida por el método enzimático.²⁵ Aclaramiento de creatinina estimado (mL/min/1,73 m²) = k X altura (cm)/creatinina sérica (mg/dL) (32) (33) (34)

TABLA 2 Clasificaciones Disponibles de LRA

Clasificación	Año	Estadio	Creatinina	Diuresis
RIFLE	2004	R I F L E	Aumento $\geq 1,5x$ o reducción de la TFG $\geq 25\%$ Aumento $\geq 2x$ o reducción de la TFG $\geq 50\%$ Aumento $\geq 3x$ o creatinina ≥ 4 mg/dL Fracaso persistente o > 4 semanas Fallo persistente durante > 3 meses	$< 0,5$ ml/kg/h por 6 h $< 0,5$ ml/kg/h por 12 h $< 0,3$ ml/kg/h por 24 h o anuria durante 12 h
pRIFLE	2007	R I F L E	Reducción del CrCl estimado $\geq 25\%$ Reducción del CrCl estimado $\geq 50\%$ Reducción del CrCl estimado $\geq 50\%$ Reducción del CrCl estimado $\geq 75\%$ o CrCl estimado < 35 ml/min/1,73 m ² Fracaso persistente durante > 4 semanas Fallo persistente durante > 3 meses	$< 0,5$ ml/kg/h durante 8 h $< 0,5$ ml/kg/h durante 16 h $< 0,3$ ml/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
AKIN	2007	1 2 3	Aumentó $\geq 0,3$ mg/dL o aumento al 150-200 % del valor inicial Aumentó 200-300% de la línea de base Aumentó $\geq 300\%$ del valor inicial o Cr ≥ 4 mg/dL con aumento de 0,5 mg/dL	$< 0,5$ ml/kg/h durante 6 h $< 0,5$ ml/kg/h durante 12 h $< 0,3$ ml/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
KDIGO	2012	1 2 3	Aumentó de 0,3 mg/dL (en 48 h) o 150-200% (en 7 días) Aumentó ≥ 200 -300% Aumentó $\geq 300\%$, Cr ≥ 4 mg/dL o diálisis o eGFR < 35 ml/min/1,73 m ² durante < 18 años	$< 0,5$ ml/kg/h durante 8 h $< 0,5$ ml/kg/h durante 16 h $< 0,3$ ml/kg/h durante 24 h o anuria durante 12 h
KDIGO Neonatal	2015	0 1 2 3	Sin aumento o aumento $< 0,3$ mg/dL Aumentó $\geq 0,3$ mg/dL en 48 h o aumentó $\geq 1,5$ -1,9x valor de referencia en 7 días Incremento $\geq 2,0$ -2,9x valor de referencia Incremento $\geq 3x$ valor de referencia o Cr $\geq 2,5$ mg/dL o diálisis	$\geq 0,5$ mg/kg/hora $< 0,5$ mg/dl durante 6-12 h $< 0,5$ mg/dl durante ≥ 12 h $< 0,3$ mg/dl durante ≥ 24 h o anuria durante ≥ 12 h

Fuente: Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. J Bras Nefrol. 2019 Vol. 41(2)

1.8 Fisiopatología.

La fisiopatología de la LRA es multifactorial y no se conoce por completo. Sin embargo, son perturbaciones hemodinámicas que pueden resultar en isquemia renal. El riñón modula el flujo sanguíneo a través de vías de retroalimentación neurohormonal capaces de regulación de la constricción y dilatación de las arteriolas renales, manteniendo así una presión de perfusión relativamente constante. Este proceso, sin embargo, es menos eficaz en los extremos de presión arterial y puede ser obstaculizado por medicamentos como agentes vasoactivos, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta eficacia reducida también se ve en el escenario de estados proinflamatorios, como, después de un bypass cardiopulmonar o en pacientes con sepsis.

En niños hospitalizados, el uso de los medicamentos es omnipresente y las condiciones inflamatorias son comunes. Por lo tanto, en pacientes pediátricos hospitalizados, la retroalimentación homeostática y los mecanismos destinados a preservar una presión arterial adecuada pueden operar en condiciones de mala adaptación. Mientras este mecanismo es similar tanto en adultos como en niños, existen diferencias fisiológicas relacionadas con la edad. El primero es la nefrogénesis, el proceso por el cual las nefronas están desarrolladas, las cuáles, están completas hasta la semana 34-36 de gestación. Los niños nacidos antes de esto tienen una masa de nefrona incompleta y son particularmente susceptibles a los cambios hemodinámicos.

Esta susceptibilidad es duradera ya que el entorno extrauterino es menos propicio para la nefrogénesis, y estos pacientes nunca tendrán un complemento completo de nefronas. El segundo aspecto que afecta al riesgo de LRA pediátrico es el cambio de la tasa de filtración glomerular (TFG) y de la función tubular con el tiempo. La TFG al nacer es 10-20 ml/min/1,73 m², y mientras poco a poco aumenta, no alcanza el nivel adulto completo de función (100-120 ml/min/1,73 m²) hasta los 2 años de edad.

La naturaleza reducida y dinámica de la TFG pediátrica hace que la evaluación de la función renal sea un desafío y puede resultar en una dosificación incorrecta de la medicación y consecuente LRA nefrotóxica. Lo mismo es cierto de función tubular ya que no está completamente maduro al nacer. Los niños no pueden alcanzar los niveles de adultos de orina concentración hasta los 12 meses de edad. Esto puede predisponer a la deshidratación, volumen intravascular agotamiento, isquemia y LRA. Mientras esto es poco probable que las características desempeñen un papel importante en adolescentes, son claramente patogénicos en neonatos y lactantes en los que la LRA es muy prevalente. De hecho, estas diferencias han

llevado a los grupos focales neonatales a sugerir modificaciones neonatales a la definición KDIGO (35) (36)

1.9 Diagnóstico de Lesión Renal Aguda.

El diagnóstico preciso y oportuno es uno de los mayores desafíos que rodean a la pediatría. El diagnóstico de LRA se basa predominantemente en las elevaciones de la creatinina sérica. Teniendo en cuenta las grandes variaciones en la CrS normal entre las edades pediátricas y su variabilidad entre pacientes, el uso de la CrS inicial para la determinación y clasificación de LRA agrega una capa de complejidad en niños previamente sanos sin línea de base conocida (valores SCr). Sin embargo, SCr es un biomarcador de filtración defectuoso en el estado no estacionario de LRA. Es alterado por muchos determinantes no renales (por ejemplo, masa muscular reducida, inhibición farmacológica de la secreción tubular) la lesión tubular y las elevaciones a menudo sólo se observan después de que se pierde al menos el 50% de la función; elevaciones significativas con frecuencia no se hacen evidentes hasta 24 a 48 horas después del insulto incitador real. (37).

Además, los niños tienen valores bajos de creatinina sérica en la línea de base. Esto puede ser exagerado por la desnutrición, la enfermedad del músculo esquelético y sobrecarga de líquidos. Por lo tanto, a pesar de aumentos relativos sustanciales, los valores elevados no se registran como "alto"; de hecho, la creatinina puede duplicarse o triplicarse y permanecer dentro del rango normal. A pesar de estas limitaciones en los niños, un cambio relativo en suero la creatinina sigue siendo el principal método de diagnóstico de LRA. (68-71)

La cistatina C es un biomarcador funcional más confiable que no es afectado por la edad, la masa muscular o la secreción tubular. Mientras, se considera equivalente o superior a la creatinina sola para estimar la TFG, el papel de la cistatina C en el diagnóstico de LRA no está completamente definido debido a los cambios dinámicos en la TFG durante la enfermedad aguda. El aumento agudo de los marcadores de filtración puede reflejar un trastorno fisiológico respuesta a un estado hemodinámico alterado (LRA funcional, anteriormente llamado azotemia prerrenal) o daño del tejido renal (LRA intrínseca).

La distinción entre LRA prerrenal funcional y la LRA intrínseca estructural ahora se pueden determinar mediante biomarcadores estructurales indicativos de daño tubular. Además, los riñones pueden reclutar nefronas sanas no lesionadas, denominada reserva renal, para mantener una tasa de filtración glomerular estable durante periodos de mayor demanda metabólica o con

daño leve. Sólo cuando se supere este mecanismo compensatorio, el La TFG comienza a disminuir, lo que resulta en un aumento gradual y retrasado de biomarcadores funcionales. Esta fase subclínica de LRA no puede ser diagnosticado por SCr, sin embargo, la presencia de daño renal (biomarcadores de lesión elevados) sin disminución de la TFG se asocia con resultados significativamente peores en comparación con los pacientes con disminución de la TFG. (42)

El diagnóstico actual de LRA se realiza en base a la presencia de signos y síntomas clínicos característicos y hallazgos de laboratorio que indican un cambio agudo en la función renal. Los signos y síntomas incluyen edema, sobrecarga de líquidos, disminución o ausencia de diuresis, hematuria macroscópica y/o hipertensión. Los hallazgos de laboratorio incluyen creatinina sérica elevada o en aumento. Un análisis de orina anormal también puede brindar apoyo para una lesión renal aguda. Los hallazgos anteriores generalmente ocurren en un entorno clínico, en el que la LRA es una consecuencia esperada o razonable. La evaluación adicional generalmente se enfoca en identificar la causa subyacente y/o los factores contribuyentes de LRA.

1.9.1 Pruebas de Laboratorio.

1.9.1.1 Creatinina sérica: La prueba de laboratorio más común utilizada para identificar la tasa de filtración glomerular (TFG) reducida como indicación de LRA es la creatinina sérica. Como se señaló anteriormente, la creatinina sérica solo refleja con precisión la TFG en pacientes con función renal estable; sin embargo, en la mayoría de los entornos clínicos de LRA, no se requiere el conocimiento exacto de la TFG. Lo que es clínicamente importante es si hay una reducción de la TFG debido a la lesión renal, lo que se refleja en un aumento de la creatinina sérica.

Como resultado, en la mayoría de los entornos, se usa una creatinina elevada para hacer el diagnóstico de LRA. Sin embargo, un nivel de creatinina inicial puede no ser útil ya que los niveles de creatinina de referencia son desconocidos en la mayoría de los niños, y los niveles de creatinina sérica normales varían según la edad, el sexo, la masa muscular y el estado nutricional y de hidratación del niño. Cuando no se dispone de un nivel de creatinina sérica inicial, se pueden utilizar las normas de creatinina sérica basadas en la edad y el sexo para detectar la LRA pediátrica tanto en entornos hospitalarios (39) como comunitarios (43).

Los siguientes son los rangos de valores normales de creatinina sérica por edad:

- Recién nacido: 0,3 a 1 mg/dL (27 a 88 micromol/L)
- Bebé: 0,2 a 0,4 mg/dL (18 a 35 micromol/L)
- Niño: 0,3 a 0,7 mg/dL (27 a 62 micromol/L)
- Adolescente: 0,5 a 1 mg/dL (44 a 88 micromol/L)

Debido a la amplia gama de creatinina sérica normal, un valor inicial de 0,4 mg/dL (35 micromol/L) puede ser normal o elevado en un lactante o un niño pequeño. En un niño cuya creatinina normal es de 0,2 mg/dL (18 micromol), una creatinina sérica de 0,4 mg/dL (35 micromol/L) puede reflejar una disminución del 50% o más en la TFG.

Cuando no está claro si la TFG se reduce en función de una creatinina inicial, las mediciones posteriores que muestran un aumento diario de la creatinina sérica o en intervalos de 12 horas confirman el diagnóstico de LRA. El cambio en la creatinina depende de la cantidad de función renal residual, la producción endógena de creatinina basada en la masa muscular y el volumen de distribución. En algunos entornos, es posible que la creatinina sérica no aumente hasta que haya una reducción del 50 por ciento o más en la TFG.

A pesar de estas limitaciones, actualmente no existe una mejor prueba de laboratorio para hacer el diagnóstico de LRA en niños. Sin embargo, parece que la cistatina C sérica puede ser en el futuro una medida de laboratorio que prediga con mayor precisión la LRA pediátrica.

La cistatina C es una proteína ubicua producida por todas las células nucleadas a un ritmo constante. Es filtrado libremente por el riñón con reabsorción y catabolismo completos en el túbulo proximal y sin excreción urinaria significativa (44). Por lo tanto, los niveles séricos de cistatina C se ven mucho menos afectados por factores no renales que complican las mediciones de creatinina, como el sexo, la edad, el tamaño y la composición corporal, la masa muscular y el estado nutricional.

Varios estudios y una revisión sistemática han documentado la utilidad de las mediciones de cistatina C para el diagnóstico temprano y el pronóstico de la LRA en adultos y niños (75-77). Sin embargo, las mediciones de cistatina C sérica no están disponibles de manera uniforme y la prueba es más costosa que la creatinina sérica. A pesar de los esfuerzos internacionales en la estandarización de ensayos, todavía hay variabilidad en los resultados informados entre laboratorios. Además, los niveles séricos de cistatina C pueden verse alterados por la disfunción tiroidea, la administración de corticosteroides, las enfermedades inflamatorias y los estados de alto recambio celular (44).

1.9.1.2 Análisis de orina: Un análisis de orina anormal proporciona evidencia diagnóstica de apoyo para LRA. Sin embargo, en pacientes con LRA prerrenal, el análisis de orina puede ser normal. Por el contrario, los pacientes con LRA intrínseca, en particular aquellos con enfermedad glomerular o necrosis tubular aguda, comúnmente tendrán

hematuria y/o proteinuria. Por lo tanto, un análisis de orina normal no excluye el diagnóstico de LRA.

1.9.1.3 Biomarcadores de LRA: Debido a que la creatinina sérica suele ser una prueba tardía e imprecisa para LRA, la investigación se ha centrado en identificar biomarcadores que predicen con precisión LRA en las primeras etapas de la lesión. Nuevos biomarcadores, como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL), la molécula de daño renal 1 (KIM-1), la interleucina-18 (IL-18), el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), la proteína de unión al factor de crecimiento de insulina 7 (IGFBP -7,) y el inhibidor tisular de las metaloproteinasas 2 (TIMP-2) son prometedores tanto en su utilidad diagnóstica como pronóstica en el contexto de la LRA, y pueden permitir una intervención temprana antes del inicio del aumento de la creatinina sérica, trastornos metabólicos graves y sobrecarga de fluidos (78-82). Sin embargo, se necesitan estudios futuros para establecer si alguno de estos marcadores proporcionará una guía clínica beneficiosa en el diagnóstico y tratamiento de la LRA en niños.

1.9.2 Diagnóstico Diferencial

Un diagnóstico diferencial común para LRA es la presentación inicial de enfermedad renal crónica (ERC). La distinción entre estas dos formas de enfermedad renal se basa en la duración de la enfermedad. El proceso de la enfermedad en pacientes con LRA generalmente se resuelve en días y semanas, mientras que aquellos con ERC tendrán disfunción renal persistente durante meses o años.

Aunque la presentación inicial puede ser similar con signos y síntomas de insuficiencia renal, varios hallazgos pueden diferenciar los dos tipos diferentes de enfermedad renal, la ecografía renal puede ser útil, ya que los riñones de los pacientes con ERC suelen ser pequeños debido a la pérdida de nefronas o a la hipoplasia congénita, mientras que los riñones de los pacientes con LRA son de tamaño normal o agrandados (debido a inflamación o edema).

1.9.3 Identificación De La Causa Subyacente

Una vez que se realiza el diagnóstico de LRA conocida o sospechada, la evaluación adicional se enfoca hacia la identificación de la causa subyacente.

La evaluación consiste en una historia completa, un examen físico y una evaluación de laboratorio. A menudo se realizan estudios de imagen del riñón y, en raras ocasiones, se requiere una biopsia de riñón.

1.9.3.1 Historia: La historia inicial está dirigida a descubrir un factor de riesgo obvio o una causa de LRA. Los siguientes hallazgos históricos son a menudo indicativos de una etiología subyacente:

- Una corta duración de vómitos, diarrea o disminución de la ingesta oral asociada con disminución de la diuresis sugiere LRA prerrenal.
- Una historia de diarrea sanguinolenta de tres a siete días antes del inicio de la oliguria sugiere síndrome urémico hemolítico.
- Una historia de faringitis o impétigo pocas semanas antes del inicio de la hematuria macroscópica o el edema sugiere glomerulonefritis posestreptocócica.
- En pacientes hospitalizados, los medicamentos nefrotóxicos o los períodos de hipotensión se asocia con LRA intrínseca.
- En pacientes con enfermedades autoinmunes o vasculitis, como la vasculitis por inmunoglobulina A (púrpura de Henoch-Schönlein) o el lupus eritematoso sistémico (LES), se pueden observar otras molestias sistémicas (p. ej., fiebre, molestias en las articulaciones y erupción cutánea).
- Una búsqueda diligente de todas las drogas y medicamentos ingeridos es especialmente importante, incluso cuando es evidente otra causa obvia de LRA.

1.9.3.2 Examen físico: El examen físico debe incluir la medición de la presión arterial y la evaluación de edema y aumento de peso reciente, y signos de enfermedad sistémica, como erupción cutánea o enfermedad de las articulaciones.

La presencia de los siguientes hallazgos físicos a menudo apunta a una etiología subyacente específica. Los signos de depleción de volumen (p. ej., membranas mucosas secas, taquicardia, disminución de la turgencia de la piel, caídas ortostáticas de la presión arterial y disminución de la perfusión periférica) son indicativos de LRA prerrenal.

- El edema puede estar presente en niños con síndrome nefrótico o glomerulonefritis
- La hipertensión es un hallazgo común en niños con glomerulonefritis.
- La erupción se observa comúnmente en niños con LRA debido a IgAV (HSP), nefritis intersticial y la aparición aguda de LES.

- Los riñones palpables agrandados pueden ser una indicación de trombosis de la vena renal.
- Una vejiga agrandada puede sugerir una obstrucción uretral.

1.9.3.3 Evaluación de la sobrecarga de líquidos: La evaluación seriada de los pesos diarios es esencial, especialmente para los niños gravemente enfermos, en quienes una sobrecarga de líquidos > 10 % por encima de su peso de admisión se asocia de forma independiente con una mayor morbilidad y mortalidad (51). Esto es especialmente cierto en niños con LRA que requieren terapia de reemplazo renal, en quienes la mortalidad aumenta en más de ocho veces con una sobrecarga de líquidos > 20%.

1.9.3.4 Evaluación de laboratorio e imágenes: Las pruebas de laboratorio y las imágenes renales que pueden ser útiles para determinar la etiología subyacente de LRA incluyen:

- Análisis de orina
- Excreción fraccionada de sodio para diferenciar entre LRA previa e intrínseca
- Ultrasonido renal

1.9.3.5 Análisis de orina: El análisis de orina a menudo es útil para determinar la causa subyacente de LRA, ya que los hallazgos característicos sugieren ciertos procesos de enfermedad.

- Los cilindros granulares de color marrón fangoso y los cilindros de células epiteliales son altamente sugestivos de LRA intrínseca o necrosis tubular aguda (NTA)
- El hallazgo de cilindros de glóbulos rojos es diagnóstico de glomerulonefritis. El hallazgo simultáneo de glóbulos rojos dismórficos y proteinuria intensa indica un sedimento urinario "nefrítico" activo, que también se asocia comúnmente con glomerulonefritis.
- La piuria con cilindros de glóbulos blancos, granulares o céreos sugiere enfermedad tubular o intersticial o infección del tracto urinario. Los glóbulos blancos y los cilindros de glóbulos blancos también se pueden ver en la glomerulonefritis aguda. (7)
- En pacientes con hemólisis o rabdomiólisis se observa una respuesta positiva para sangre en una tira reactiva de orina en ausencia de glóbulos rojos en el sedimento.
- El análisis de orina en niños con LRA prerrenal suele ser normal.
- Gravedad específica de la orina: la pérdida de la capacidad de concentración es un hallazgo temprano y casi universal en NTA con una gravedad específica de la orina inferior

a 1,010. Por el contrario, la gravedad específica de la orina superior a 1,020 sugiere una enfermedad prerrenal.

- La osmolalidad de la orina es una medida más precisa de la capacidad de concentración. Los pacientes con NTA generalmente tienen una osmolaridad urinaria por debajo de 350 mosmol/kg, mientras que los pacientes con enfermedad prerrenal suelen tener valores por encima de 500 mosmol/kg.

1.10 Prevención de la Lesión Renal Aguda

Las medidas generales para prevenir la LRA incluyen:

- Administración de líquidos en algunos entornos, como la hipovolemia.
- Evitar la hipotensión proporcionando soporte inotrópico en niños críticamente enfermos luego de una reposición de volumen adecuado.
- Reajuste y sustitución de medicamentos nefrotóxicos en base a un estrecho seguimiento de la función renal y niveles de fármacos.

La administración de líquidos en los siguientes entornos ha evitado con éxito la LRA:

- LRA prerrenal debida a hipovolemia: en niños con antecedentes y hallazgos físicos compatibles con hipovolemia, la administración de un bolo de líquido intravenoso (IV) con solución salina normal (10 a 20 ml/kg durante 30 minutos) puede prevenir una LRA intrínseca más grave. El bolo puede repetirse dos veces si es necesario, hasta que se restablezca la diuresis. La sobrecarga de líquidos está contraindicada en pacientes con sobrecarga de volumen obvia o insuficiencia cardíaca.
- Pacientes con riesgo de LRA: la expansión de volumen con solución salina normal IV ha tenido éxito en la prevención de LRA en pacientes con riesgo de LRA con las siguientes condiciones.
- Hemoglobinuria y mioglobinuria.
- Administración de nefrotóxicos potenciales que incluyen:
 - Aminoglucósidos
 - Anfotericina B
 - Medios de radio contraste
 - Cisplatino
 - Administración IV de aciclovir
- Síndrome de lisis tumoral

- Procedimientos quirúrgicos, en los que se produce una reducción del volumen intravascular durante el período intraoperatorio o postoperatorio

Dado que las nefrotóxicas son un factor de riesgo importante para la LRA pediátrica, es importante controlar la creatinina sérica (es decir, la medida de la función renal) y el nivel del fármaco (si es posible), ya que permite el ajuste adecuado de la dosificación del fármaco en función del conocimiento de la farmacocinética alterada. en la LRA precoz y sustitución por fármacos igualmente eficaces, pero menos nefrotóxicos (53). Además, los médicos también deben controlar la eficacia y la toxicidad del fármaco. Sin embargo, el reajuste de los medicamentos a menudo es un desafío a medida que cambia la función renal y si no se dispone de monitoreo de medicamentos.

Los estudios han demostrado el impacto del manejo efectivo de la nefrotoxina con la disminución de la duración de la LRA cuando se puso en práctica el monitoreo diario sistemático de la creatinina sérica para los niños que recibieron múltiples medicamentos nefrotóxicos utilizando un registro de salud electrónico (16) (54). Un informe de seguimiento mostró que la tasa de exposición a medicamentos nefrotóxicos disminuyó en un 38%, y la tasa de incidencia de LRA disminuyó en un 64% (54)

1.11 Manejo de la Lesión Renal Aguda

Los principios básicos del manejo general del niño con LRA incluyen:

- Tratamiento específico de la causa subyacente
- Manejo de fluidos
- Gestión de electrolitos
- Soporte nutricional
- Ajuste de la dosificación de medicamentos
- Terapia de reemplazo renal
- Terapias farmacológicas específicas

1.11.1 Manejo de líquidos

El estado de líquidos del niño varía según la causa subyacente, las condiciones comórbidas y la posible terapia previa. Se requiere una evaluación inicial precisa para determinar si el niño está hipovolémico, euvolémico o hipervolémico, y guiar el manejo inicial de líquidos. La terapia de fluidos posterior se basa en un seguimiento cuidadoso con registros precisos de

entrada y salida de fluidos, pesos corporales, exámenes físicos (p. ej., presión arterial y pulso) y monitoreo invasivo adicional según sea necesario.

1.11.2 Hipovolemia

Un niño con un historial clínico y un examen físico compatibles con hipovolemia requiere terapia de fluidos intravenosos (IV) de emergencia administrada como un bolo de solución salina normal (10 a 20 ml/kg durante 30 minutos, repetido dos veces según sea necesario) en un intento de restaurar el riñón. Funcionan y previenen la progresión de LRA prerrenal a LRA intrínseco. Si la producción de orina no aumenta y la función renal no mejora con la restauración del volumen intravascular (es decir, no hay disminución de la creatinina sérica ni del nitrógeno ureico en sangre), se recomienda un sondaje vesical para confirmar la anuria. En este punto, es posible que se requieran otras formas de monitoreo invasivo, como medir la presión venosa central, para evaluar adecuadamente el estado de líquidos del niño y ayudar a guiar la terapia adicional.

1.11.3 Euvolemia

En niños euvolémicos, las pérdidas constantes de líquidos (líquido insensible [300 a 500 ml/m² por día], orina y pérdidas gastrointestinales) deben equilibrarse mediante la administración de líquidos, incluidos medicamentos y nutrición. Las pérdidas insensibles de agua son mayores en niños febriles y menores en niños ventilados debido a la disminución de las pérdidas respiratorias.

1.11.4 Hipervolemia

Por otro lado, un niño con signos de sobrecarga de líquidos (edema, insuficiencia cardíaca y edema pulmonar) requiere extracción de líquidos y/o restricción de líquidos.

1.11.4 Niños con enfermedades graves

En los niños con enfermedades graves, el grado de sobrecarga de líquidos es un factor de riesgo independiente de mortalidad, independientemente de la gravedad de la enfermedad (55).

Porcentaje de sobrecarga de líquido = [entrada total de líquido (litros) – salida de líquido (litros)]/peso de admisión (kg) x 100

Se debe considerar la terapia de reemplazo renal (TRR) para niños críticamente enfermos con LRA cuando se realiza una sobrecarga de líquidos superior al 10% con insuficiencia multiorgánica, oliguria a pesar de la terapia con diuréticos o que requieren grandes volúmenes de líquidos (nutrición, hemoderivados o sobrecarga de líquidos). Para aquellos con sobrecarga de líquidos superior al 15%, urémicos o con anomalías metabólicas que amenazan la vida.

1.11.5 Manejo de electrolitos

Las anomalías de electrolitos son complicaciones comunes de LRA. En general, las alteraciones hidroelectrolíticas son asintomáticas y requieren un alto índice de sospecha y monitorización rutinaria para su detección precoz.

Las medidas generales para reducir o prevenir las anomalías electrolíticas en niños con LRA incluyen las siguientes:

- Los pacientes con LRA oligoanúrica no deben recibir potasio o fósforo a menos que presenten hipopotasemia o hipofosfatemia significativas.
- La ingesta de sodio debe restringirse a 2 a 3 mEq/kg por día para evitar la retención de sodio y líquidos con la hipertensión resultante.
- Los niños con LRA poliúrica corren el riesgo de perder electrolitos, que pueden necesitar ser reemplazados. La terapia de reemplazo en curso en tales pacientes puede guiarse por el control de los electrolitos plasmáticos y urinarios.

1.11.5.1 Hiperkalemia. Es la complicación electrolítica más común y es potencialmente mortal debido a la arritmia cardíaca. Los niños con hiperkalemia a menudo pueden estar asintomáticos. En los que son sintomáticos, los hallazgos suelen ser inespecíficos e incluyen malestar general, náuseas y debilidad muscular.

Como resultado, los niveles de potasio deben monitorearse en niños con LRA, especialmente en aquellos que son anúricos u oligúricos. El tratamiento se basa en la gravedad de la hiperkalemia.

1.11.5.2 Hiperfosfatemia e hipocalcemia. En pacientes con hiperfosfatemia, los quelantes de fosfato orales y la restricción dietética de fósforo se usan comúnmente para disminuir la absorción intestinal de fósforo. Se debe considerar la administración IV de gluconato de calcio si la hipocalcemia es grave y/o si se requiere terapia con bicarbonato para la acidosis grave y la hiperkalemia.

1.11.6 Acidosis metabólica

Una acidosis metabólica con brecha aniónica elevada es común en LRA y es secundaria a la excreción renal alterada de ácido y la reabsorción y regeneración alteradas de bicarbonato. Además, la producción de ácido aumenta con frecuencia, especialmente en pacientes en estado crítico debido a shock o sepsis. La hiperventilación del paciente que produce alcalosis respiratoria puede proporcionar alguna corrección de la acidosis, pero se debe evitar la ventilación mecánica agresiva, ya que la hiperventilación compromete el flujo sanguíneo cerebral con el potencial de isquemia que proporciona peores resultados. Otras medidas para tratar la

acidosis metabólica incluye la terapia de fluidos IV usando Ringer lactato agregando acetato a los líquidos intravenosos, o agregando citrato de sodio a los líquidos enterales, teniendo cuidado de evitar la hipocalcemia.

Aunque existe controversia sobre el uso de bicarbonato de sodio debido a sus efectos adversos, la administración de bicarbonato de sodio debe iniciarse en situaciones que amenazan la vida.

1.11.7 Hipertensión

La hipertensión es una complicación común en niños con LRA. Varios factores contribuyentes pueden causar una elevación de la presión arterial, incluida la sobrecarga de líquidos y la hipertensión mediada por renina, que a menudo se observa en niños con glomerulonefritis. El tratamiento inicial suele ser la administración de un diurético. El manejo posterior está determinado por la gravedad de la hipertensión, la causa de la hipertensión y la respuesta a la terapia inicial (como los diuréticos).

1.11.8 Apoyo nutricional

La LRA está asociada con un catabolismo marcado, y el apoyo nutricional agresivo es crucial para mejorar el proceso de recuperación. Una nutrición adecuada incluye requisitos de mantenimiento normales y calorías suplementarias para abordar las necesidades catabólicas del paciente. Sin embargo, los requisitos nutricionales óptimos y la composición de la ingesta de nutrientes en la LRA siguen siendo inciertos y se basan en gran medida en la opinión de expertos.

Las necesidades de nutrientes de los pacientes con LRA son muy heterogéneas, según la etiología, la tasa catabólica, las comorbilidades agudas y crónicas y las modalidades de TRS. Actualmente no se dispone de guías validadas para el manejo nutricional del niño gravemente enfermo con LRA. Se ha sugerido que una ingesta calórica de aproximadamente un 30% por encima de los requisitos de mantenimiento debería proporcionar las calorías adecuadas en la mayoría de los niños con LRA sin un riesgo sustancial de sobrealimentación. Por lo tanto, los lactantes deben recibir al menos 120 Kcal/kg por día, y en los niños mayores, la ingesta nutricional debe ser al menos el 150 % de las necesidades de mantenimiento. Se recomienda un control estricto de la glucosa, especialmente porque la hiperglucemia y la resistencia a la insulina son comunes en los niños en estado crítico y se asocian con LRA y estadías más prolongadas en la UCIP (56)

En niños críticamente enfermos, la LRA se asocia con una síntesis anormal de aminoácidos y un aumento del catabolismo de proteínas. Además, la terapia de reemplazo renal da como resultado pérdidas de aminoácidos, lo que a menudo conduce a un balance de nitrógeno negativo cuando se proporciona una ingesta estándar de 1,5 g/kg de proteína. Por lo tanto, se ha recomendado que la ingesta diaria de proteínas se aumente a un mínimo de 3 g/kg por día en niños críticamente enfermos con LRA, y se debe administrar suplementos de aminoácidos adicionales (aproximadamente 20%) a niños en hemodiálisis o continua. terapia de reemplazo renal para compensar la pérdida de aminoácidos. Algunos expertos sugieren que la ingesta de proteínas debe estar dirigida a mantener el nitrógeno ureico en sangre (BUN) en el rango de 40 a 80 mg/dl como indicación de un balance de nitrógeno positivo.

Si es factible, se prefiere la vía enteral a la vía parenteral para el apoyo nutricional. La alimentación enteral promueve la integridad de la mucosa intestinal, restaura las respuestas inmunitarias, previene la atrofia intestinal, reduce el riesgo de infección nosocomial y es más rentable. La nutrición parenteral total (NPT) debe considerarse sólo si la alimentación enteral no se puede establecer después de cinco a siete días en la UCIP o si el niño está gravemente desnutrido. En un ensayo aleatorizado multicéntrico que involucró a 1440 niños en estado crítico, los pacientes en los que se suspendió la NPT durante una semana en comparación con aquellos que recibieron NPT antes tuvieron tasas más bajas de infección y TRS, y duraciones más cortas de la ventilación mecánica y la estancia en la UCIP y el hospital. Si no se puede lograr una nutrición proteica y calórica adecuada debido a la restricción de líquidos, se debe instituir la TRR en una etapa temprana del curso de la enfermedad. (57)

1.11.9 Manejo de medicamentos

El manejo farmacológico de los niños con LRA se logra mejor mediante una estrecha colaboración y consulta con equipos de farmacología y farmacia capacitados y nefrólogos. El manejo de medicamentos en niños con LRA incluye:

- Evitar los fármacos nefrotóxicos, ya que pueden empeorar la lesión y retrasar la recuperación de la función.
- Ajuste de dosis de medicamentos excretados por vía renal, las dosis de medicamentos excretados por vía renal pueden requerir un ajuste para evitar la acumulación tóxica de medicamentos y sus metabolitos y para prevenir el empeoramiento de la LRA. Cuando se identifica la LRA por primera vez, el proveedor debe estimar la TFG o, si la LRA se encuentra en una etapa temprana y la Cr está aumentando, suponga que la TFG es $<10 \text{ ml/min } 1,73 \text{ m}^2$. El siguiente

paso es revisar la lista de medicamentos del paciente para determinar si se justifican los ajustes de dosis en función de la TFG estimada. Las reducciones de dosis son generalmente necesarias para los fármacos excretados por vía renal cuando la tasa de filtración glomerular cae por debajo de 50 ml/min por 1,73 m². La dosificación del medicamento debe revisarse regularmente durante la enfermedad del niño y se deben hacer los reajustes necesarios si la función renal mejora o disminuye. Además, los niveles de fármaco deben controlarse de forma rutinaria para los medicamentos para los que se dispone de control terapéutico (p. ej., vancomicina , aminoglucósidos, enoxaparina y digoxina).

La dosificación de fármacos en el contexto de la LRA se complica por los siguientes factores:

- Los cambios farmacocinéticos en pacientes con función renal alterada incluyen disminuciones en la unión a proteínas, metabolismo de fármacos y posibles cambios en el volumen de distribución debido a la sobrecarga de líquidos.
- La determinación precisa de la función renal en el entorno agudo es un desafío. Aunque la creatinina sérica es la medida más utilizada para el aclaramiento renal, solo refleja con precisión una función renal estable. Como resultado, es una medida imprecisa del aclaramiento renal en el contexto agudo.
- Muchos medicamentos se eliminan significativamente mediante terapias de reemplazo renal. El aclaramiento varía entre las modalidades de reemplazo renal.
- El monitoreo de drogas ayuda a mantener los niveles terapéuticos mientras previene la toxicidad de las drogas. Sin embargo, para la mayoría de los medicamentos, el monitoreo no está disponible y, en este contexto, las concentraciones adecuadas para la eficacia sólo pueden inferirse de la respuesta clínica, y no hay capacidad para determinar si estos niveles se acercan a la toxicidad. (42)

1.12 Terapia de Reemplazo Renal

Las indicaciones comunes para la terapia de reemplazo renal aguda (TRR) en LRA incluyen:

1. Sobrecarga de líquidos que no responde a los diuréticos y es un obstáculo para la provisión de una nutrición adecuada y otros aspectos de la atención estándar, como la administración de medicamentos y hemoderivados.

2. Hiperkalemia (potasio sérico o plasmático >6.5 mEq/L) que no responde a la terapia no dialítica.
3. Uremia definida como un BUN entre 80 y 100 mg/dL
4. Complicaciones graves y potencialmente mortales debido a la sobrecarga de líquidos, como edema pulmonar, insuficiencia cardíaca e hipertensión refractaria a la terapia farmacológica.

Las modalidades de TRR incluyen hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) y TRR continua (TRRC). La elección del TRR depende del estado clínico del paciente, la experiencia del médico y la disponibilidad de los recursos apropiados.

- La HD requiere acceso vascular central, equipo y personal técnico especializado, anticoagulación (excepto en pacientes con coagulopatía) y capacidad de tolerar un gran volumen extracorpóreo. La ventaja de la hemodiálisis en el contexto de LRA radica en su capacidad para corregir rápidamente los desequilibrios en el estado de líquidos, electrolitos y ácido-base.
- Las ventajas de la DP incluyen la facilidad de realización y la ausencia de requisitos de equipo especializado, personal o anticoagulación sistémica. La diálisis peritoneal suele ser el tratamiento de elección en recién nacidos y lactantes pequeños.
- La TRRC es especialmente útil en pacientes con inestabilidad hemodinámica y disfunción multiorgánica, ya que permite el manejo continuo de la sobrecarga de líquidos sin cambios significativos de líquidos que pueden ocurrir con la HD. (42)

1.13 Terapias farmacológicas específicas para la lesión renal aguda establecida.

En las últimas dos décadas, varios medicamentos, incluidos el fenoldopam y el péptido natriurético auricular, han demostrado beneficios en modelos animales de LRA. Sin embargo, los esfuerzos de investigación traslacional en humanos no han arrojado resultados satisfactorios hasta la fecha. Esto puede atribuirse, al menos en parte, al retraso en el inicio de las terapias impuesto por la imprecisión de los biomarcadores de LRA actualmente disponibles. Cuando se identifiquen y utilicen en la práctica clínica marcadores estructurales tempranos de LRA, será más fácil determinar si estas terapias son beneficiosas en el tratamiento de la LRA pediátrica. Los estados actuales de estas intervenciones para el tratamiento de la LRA establecida se revisan por separado.

1.14 Mortalidad durante la hospitalización por LRA.

Es difícil determinar la tasa de mortalidad asociada con la LRA debido a la falta de una definición consensuada en los estudios publicados. Como resultado, la incidencia varía según la definición utilizada, el entorno clínico y la posible ubicación geográfica. En general, las tasas de mortalidad más altas se observan en los lactantes, los pacientes con insuficiencia multiorgánica o los que reciben terapia de reemplazo renal. La información limitada sugiere que la LRA es un factor de riesgo de mortalidad a largo plazo. (42)

CAPÍTULO 2.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

SUMARIO.

- Antecedentes
- Definición
- Fisiopatología
- Clínica
- Estratificación y Grupos de Riesgo

2.1 Antecedentes

La incidencia y la prevalencia del Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) no están bien definidas, ya que varían según varios factores de riesgo relacionados con el tumor, la terapia contra el cáncer y el paciente, así como los procedimientos profilácticos realizados. Los datos más epidemiológicos provienen en su mayoría de los años 90, descrito por primera vez por Berna y Polack en 1929 e incrementándose su referencia desde el advenimiento de la quimioterapia en la década de 1960. El SLT de laboratorio está descrito en alrededor del 40 % de adultos con neoplasias hematológicas malignas e incluso hasta en un 70 % de niños con leucemia aguda y forma clínica en <10 %. Luego, en la década del primer año del siglo XXI, fuimos testigos de un rápido crecimiento de nuevas terapias anticancerígenas altamente efectivas, y el riesgo de SLT, al menos en ciertas enfermedades como la leucemia linfocítica crónica (LLC), parecía ser aún mayor. Esta experiencia temprana dio como resultado el desarrollo de medidas preventivas estrictas y estrategias de dosificación gradual y secuenciación terapéutica, que redujeron notablemente la incidencia de SLT. Ahora es mucho menos frecuente, siempre que se realice la profilaxis y el seguimiento adecuados; sin embargo, se debe tener en cuenta que las consecuencias pueden ser fatales si ocurren. (1-3)

2.2 Definición.

En el actual sistema de clasificación de Cairo y Bishop, el SLT puede clasificarse como:

1. SLT de laboratorio requiere que dos o más de las siguientes anomalías metabólicas ocurran dentro de los 3 días anteriores o hasta los 7 días posteriores al inicio de la terapia: hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia.
2. SLT clínico está presente cuando el síndrome de lisis tumoral de laboratorio se acompaña de un aumento del nivel de creatinina, convulsiones, arritmia cardíaca o muerte. (1) (4-7)

TABLA 3. Definición de Cairo-Bishop del síndrome de lisis tumoral de laboratorio.

+++	SLT de Laboratorio	SLT Clínico
Ácido Úrico	≥8 mg/dl o 25% de incremento del basal	Creatinina: valor 1-5 veces mayor al límite superior normal del valor de la institución
Potasio	≥6 mEq/L o 25% de incremento del basal	Arritmias cardíacas / muerte súbita
Fósforo	≥6.5 mg/dl o 25% de incremento del basal	Convulsiones
Calcio	≤ 1.75 mmol/l o descenso del 25% respecto al valor basal	

Fuente. Coiffier B, Altman A, Pui CH, et al. Pautas para el manejo del síndrome de lisis tumoral pediátrico y adulto: una revisión basada en la evidencia.

2.3 Fisiopatología

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es la complicación metabólica causada por la destrucción masiva de células neoplásicas y el metabolismo de sus nucleósidos. La disociación de los ácidos nucleicos libera adenina y guanina, que son metabolizadas a ácido úrico, estas, al llegar a una concentración crítica, se precipitan en los túbulos renales en forma de cristales y generan daño local y el consecuente daño renal. Existen factores predisponentes para la generación del daño renal, tales como 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. (8-11)

Además, el vaciamiento intracelular de componentes como fosfato y potasio al torrente sanguíneo causa graves alteraciones en el metabolismo hidroelectrolítico, como hiperfosfatemia, hiperkalemia e hipocalcemia. La hiperfosfatemia se debe a una rápida liberación sin reutilización del fósforo (los linfoblastos poseen hasta cuatro veces más fósforo que las células normales) y

disminución de la excreción renal. A consecuencia de la hiperfosfatemia, se produce la liberación de sales de fosfato de calcio y, consecuentemente, hipocalcemia. La capacidad de reabsorción renal se ve superada cuando la razón fósforo/calcio alcanza valores por encima de 58, lo que produce la precipitación de calcio en los tejidos. Esta puede ser incrementada por la alcalinización en el túbulo renal y puede sumar más daño al ya provocado por el ácido úrico.

La disminución aguda del calcio sérico, con el aumento de los niveles de paratohormona y, en consecuencia, la disminución de la reabsorción de fosfatos a nivel renal, aumenta el riesgo de precipitación a nivel tubular y, lo que es más importante, lleva a la aparición de síntomas asociados a hipocalcemia: irritabilidad neuromuscular (tetania), neurológicos (convulsiones) y, eventualmente, la muerte por arritmias cardiovasculares. La hiperkalemia se debe a la liberación de potasio de las células, sumada a las alteraciones de su excreción por el daño renal más la acidosis secundaria. Es la consecuencia más peligrosa del SLT, por el riesgo de arritmias potencialmente fatales que provoca. (3-5) (12)

La hiperuricemia es una consecuencia del catabolismo de los ácidos nucleicos de purina a hipoxantina y xantina, y luego a ácido úrico a través de la enzima xantina oxidasa. El ácido úrico es poco soluble en agua, sobre todo en el entorno generalmente ácido de los túbulos distales y el sistema colector del riñón. La sobreproducción y la sobre excreción de ácido úrico en el SLT pueden provocar la precipitación y el depósito de cristales en los túbulos renales y la nefropatía aguda por ácido úrico con lesión renal aguda.

El SLT generalmente se manifiesta en el paciente con diagnóstico de cáncer al inicio del tratamiento citorrreductor (quimioterapia, radioterapia o ambas). Sin embargo, hasta en un tercio de los casos el síndrome de lisis tumoral puede manifestarse de manera espontánea en pacientes que aún no han recibido tratamiento citotóxico. El síndrome de lisis tumoral se manifiesta con mayor frecuencia en neoplasias hematológicas, que se caracterizan por rápida proliferación celular y alta sensibilidad a medicamentos, como clorambucilo, fludarabina, rituximab, esteroides, inmunomoduladores biológicos y anticuerpos monoclonales. (1-3) (5-6) (10) (13-19)

2.4 Clínica

Las manifestaciones clínicas están determinadas por las alteraciones metabólicas y la enfermedad de base.

Hiperfosfatemia

- Náuseas

- Vómitos
- Diarrea
- Letargia
- Convulsiones

Hiperkalemia

- Anorexia
- Calambres musculares
- Parestesias
- Fatiga
- Irritabilidad
- Arritmias

Hipercalcemia

- Arritmias
- Tetania
- Hipotensión (62)

El depósito agudo de ácido úrico o fosfato de calcio no suele causar síntomas atribuibles a las vías urinarias, aunque puede presentarse dolor en el flanco si hay formación de cálculos renales, pélvicos o ureterales. El análisis de orina muestra clásicamente muchos cristales de ácido úrico o uratos amorfos en una orina ácida, pero en ocasiones es relativamente normal debido a la falta de producción de las nefronas obstruidas. (58)

2.5 Estratificación y Grupos de Riesgo

El síndrome de lisis tumoral ocurre con mayor frecuencia en pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin (LNH), sobre todo, los de tipo Burkitt, leucemias agudas linfoblásticas (LLA), especialmente las de estirpe T y leucemias agudas mieloblásticas (LMA). Existen una serie de factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo del SLT, entre los que se incluyen:

- Gran masa tumoral (diámetro >10 cm).
- Tumores de alto grado con rápida proliferación (LDH >2 veces el límite superior de la normalidad; cifra de leucocitos >25.000/mcl).

- Fallo renal previo o infiltración tumoral a ese nivel.
- Tratamiento con agentes citorreductores altamente efectivos y rápidos.
- Empleo de fármacos que puedan aumentar los niveles de ácido úrico.

En el año 2010, Cairo y cols., recomiendan clasificar a los pacientes en 3 grupos de riesgo (bajo, intermedio y alto), en función de la enfermedad de base, la presencia de alteraciones de laboratorio y/o clínicas y, la existencia de afectación renal

De acuerdo con la enfermedad de base, se incluyen en el grupo de riesgo intermedio los pacientes que presentan alguno de los siguientes criterios:

- Tumores sólidos que se presentan con masa Bulky (>10 cm) o en estadios avanzados, como los tumores de células germinales o el neuroblastoma.
- Leucemia linfóide crónica con recuento de leucocitos $>50 \times 10^9/l$ y/o que recibe tratamiento con terapias dirigidas o biológicas.
- Leucemia mieloblástica aguda con cifras de leucocitos entre $>25 \times 10^9/l$ y $<100 \times 10^9/l$, o recuentos $<25 \times 10^9/l$ junto con valores de LDH >2 veces el límite superior de la normalidad.
- Leucemia linfoblástica aguda con recuentos leucocitarios $<100 \times 10^9/l$ y cifras de LDH <2 veces el límite superior de la normalidad.
- Linfoma de Burkitt o linfoma linfoblástico en estadios precoces (I-II).
- Linfoma anaplásico de células grandes, linfoma difuso o linfoma mediastínico primario de células grandes B en estadios avanzados.

Se consideran dentro del grupo de alto riesgo los pacientes que presentan:

- Leucemia linfoblástica aguda con recuentos leucocitarios $<100 \times 10^9/l$ y cifras de LDH >2 veces el límite superior de la normalidad.
- Leucemia linfoblástica o mieloblástica aguda con cifras de leucocitos $>100 \times 10^9/l$.
- Leucemia linfoblástica aguda B madura o tipo Burkitt.
- Linfoma de Burkitt o linfoma linfoblástico en estadios avanzados (III-IV) o en estadios precoces (I-II) con valores de LDH >2 veces el límite superior de la normalidad.
- Linfoma difuso o linfoma mediastínico primario de células grandes B en estadios avanzados con valores de LDH >2 veces el límite superior de la normalidad.

Los pacientes que no cumplan ninguna de las características previamente descritas serán considerados de bajo riesgo. Sin embargo, la presencia de disfunción y/o afectación renal hace

que los pacientes se clasifiquen en un grupo de riesgo superior. De igual manera, en caso de hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperkalemia, los pacientes aumentan de riesgo. (1) (4-5) (17)

TABLA 4. Factores de Riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral

FACTORES DE RIESGO SÍNDROME DE LISIS TUMORAL	
Tipo de Tumor	Linfoma Burkitt
	Linfoma Linfoblástico
	Linfoma de Células Grandes
	Leucemia Linfoblástica Aguda
	Tumores Sólidos de Alta Tasa de Proliferación o Rápida Respuesta a Terapia.
Extensión de la Enfermedad	Tamaño tumoral mayor a 10 cms
	DHL aumentada 2 veces más de lo normal
	Recuento de GB mayor a 25,000/UI
Falla Renal	Falla Renal Preexistente
	Oliguria
Ácido Úrico Basal	Mayor a 7,5 mg/dl
Rápida Citorreducción	Varía según el tumor

Fuente: Revista de Hematología Mexicana, Síndrome de Lisis Tumoral Espontánea, 2020

CAPÍTULO 3

LESIÓN RENAL AGUDA ASOCIADA A SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

SUMARIO

- Generalidades
- Prevención y Tratamiento
- Manejo del Desequilibrio Hidroelectrolítico.
- Terapia de Reemplazo Renal.

3.1 Generalidades.

La LRA suele ser oligúrica, y en su mayoría es una lesión dependiente de cristales debido a la precipitación de ácido úrico y fosfato de calcio en los túbulos renales con obstrucción de la luz tubular. El fosfato de calcio también se precipita en el intersticio y en la microvasculatura renal, lo que provoca la nefrocalcinosis. Ambos tipos de cristales son tóxicos para el epitelio tubular e inducen respuestas inflamatorias y prooxidativas activas. El ácido úrico soluble puede inducir cambios hemodinámicos, con disminución del flujo sanguíneo renal debido a vasoconstricción y deterioro autorregulación (vía independiente de los cristales).

Además, el ácido úrico puede interferir con los procesos regenerativos en las células del túbulo proximal, afectando su proliferación. Los factores agravantes incluyen depleción de volumen, hipotensión, nefrotoxinas, exposición a radiocontraste, sepsis y disfunción renal preexistente. En pacientes tratados con altas dosis de alopurinol, la concentración urinaria de xantina puede exceder su solubilidad dando lugar a nefropatía por xantina o urolitiasis (77). Sin embargo, en este contexto, otros mecanismos pueden conducir a la necrosis tubular aguda, como la liberación de citocinas proinflamatorias que afectan la microcirculación renal, pero también lesiones tubulointersticiales a través de la infiltración tumoral del parénquima renal o la compresión ureteral por la masa tumoral (78).

3.2 Prevención y Tratamiento.

Las principales estrategias profilácticas son la hidratación intravenosa (IV) y el uso de hipouricemiantes, como el alopurinol y la rasburicasa. El tipo específico de profilaxis generalmente se selecciona en función del riesgo estimado de SLT, que depende de la enfermedad, la carga de la enfermedad y el tratamiento específico que se administra.

Todos los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral deben recibir hidratación intravenosa para mejorar rápidamente la perfusión renal y la filtración glomerular y para minimizar la acidosis (que reduce el pH de la orina y promueve la precipitación de cristales de ácido úrico) y la oliguria (un signo ominoso). Esto generalmente se logra con hiperhidratación por medio de líquidos intravenosos (2500 a 3000 ml por metro cuadrado por día en los pacientes de mayor riesgo). La hidratación es el método preferido para aumentar la producción de orina, pero también pueden ser necesarios los diuréticos. (61) El objetivo del tratamiento preventivo es conservar la función renal, disminuir los niveles de ácido úrico, evitar sus manifestaciones clínicas y las alteraciones metabólicas de laboratorio.

Sin embargo, la hidratación IV puede conducir a una sobrecarga de líquidos potencialmente peligrosa en pacientes con LRA subyacente o disfunción cardíaca (particularmente si el paciente está en un estado edematoso). En este contexto, es obligatoria la vigilancia estrecha de los signos vitales y la producción de orina, la transfusión (si es necesaria) debe administrarse lentamente y en volumen bajo, y se pueden administrar diuréticos para mantener la producción de orina.

Es fundamental clasificar de forma adecuada a los pacientes para poder reconocer a aquellos que presentan un riesgo elevado de desarrollar síndrome de lisis tumoral e iniciar rápidamente medidas preventivas, para atenuar la aparición de complicaciones posteriores. Estas medidas se establecen previo al inicio de la quimioterapia y se mantendrán hasta 5-7 días después, según evolución. La profilaxis del síndrome de lisis tumoral se basa en:

- Líquidos: se recomienda instaurar hiperhidratación a 3 litros/m² (200 ml/kg/día en ≤10 kg), sin añadir potasio, fósforo ni calcio y asegurando una diuresis de ≥100 ml/m²/h (4-6 ml/kg/h si ≤ 10 kg). Para mejorar la excreta urinaria, pueden emplearse diuréticos, tales como furosemida (0,5-1 mg/ kg), salvo en situaciones de uropatía obstructiva o hipovolemia en las que su uso estaría contraindicado. La finalidad de estas medidas es aumentar el volumen intravascular, el flujo renal y el filtrado glomerular, favoreciendo así la excreción de fósforo y ácido úrico. (62) (70) (79-80)

- Alcalinización. No se recomienda en la actualidad, ya que aumenta el riesgo de precipitación de los cristales de fosfato-cálcico, al tiempo que disminuye la solubilidad de precursores del ácido úrico.
- Agentes uricosúricos: en la prevención del síndrome de lisis tumoral se emplean fundamentalmente alopurinol y rasburicasa. (79)

El alopurinol actúa mediante la inhibición competitiva de la xantino-oxidasa, enzima que inhibe la producción de ácido úrico, aumentando las concentraciones de xantina e hipoxantina. La profilaxis precoz con alopurinol por vía oral previene la formación de nuevo ácido úrico, pero no tiene efecto lítico sobre el ácido úrico sintetizado previamente. Su inicio de acción a los 2 o 3 días restringe su utilidad en el síndrome de lisis tumoral ya establecido. El alopurinol reduce el riesgo de nefropatía por urato, aunque no previene la nefropatía por xantina y requiere ajustar la dosis en la insuficiencia renal grave. Los efectos secundarios son reacciones de hipersensibilidad, toxicidad cutánea grave, hepatotoxicidad e hipereosinofilia.

La rasburicasa es una enzima urato-oxidasa recombinante que favorece el catabolismo del ácido úrico hacia la alantoína. La alantoína es una sustancia no tóxica más soluble que el ácido úrico en orina y de fácil metabolización y excreción renal, independientemente del estado funcional del riñón. La rasburicasa no tiene metabolización hepática ni eliminación renal, no interfiere con fármacos que se metabolizan por el sistema citocromo P450 ni precisa la monitorización de los niveles del fármaco. A diferencia del alopurinol, metaboliza el ácido úrico presente y los depósitos de urato disminuyendo drásticamente los niveles de ácido úrico en más del 98% de los pacientes a las 4 horas de su administración.

También reduce la acumulación de hipoxantina y xantina, lo que evita tanto la nefropatía por urato como la nefropatía por xantinas. La toxicidad aguda es excepcional, aunque está contraindicada en pacientes con asma, riesgo de hipersensibilidad y/o con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La rasburicasa es una alternativa a la profilaxis con alopurinol en pacientes con insuficiencia renal o hipersensibilidad al fármaco. La rasburicasa no debe asociarse a alopurinol para evitar el potencial efecto deletéreo de la xantina y la hipoxantina. Si bien es un tratamiento de alto costo, la rasburicasa puede preservar y mejorar la función renal reduciendo los niveles de fósforo y se asocia con una disminución significativa en la necesidad de diálisis en comparación con el alopurinol (81-82).

3.3 Manejo del Desequilibrio Hidroelectrolítico.

8.3.1 Hiperpotasemia.

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% vía oral. El paciente debe permanecer monitorizado, ya que sus efectos son impredecibles y pueden tardar más de 24 horas (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) endovenoso: 0,5 a 1 ml/kg. Debe administrarse con precaución por el riesgo de bradicardia (requiere monitoreo). Otras medidas de emergencia ante los cambios electrocardiográficos antes mencionados son:

- Agonistas β_2 en nebulizaciones por 10 minutos. Su comienzo de acción es rápido y dura 2-4 h. estimula el ingreso de K al interior celular.
- Glucosa: 0,5-1g/kg + insulina corriente 0,3 U/g de glucosa, vía intravenosa, a pasar en 2 h. También estimula el ingreso de K al interior celular. Su comienzo de acción es de 15-30 minutos y dura 2 horas.
- Bicarbonato de sodio: 1-2 mEq/kg, vía intravenosa. El comienzo de acción es a los 15 minutos. Es útil ante la presencia de acidosis metabólica severa (83-87).

8.3.2 Hiperfosfatemia

Se debe realizar restricción dietética de fosfatos, hidratación adecuada y quelantes intestinales de fosfatos: carbonato de calcio con las comidas a dosis de 50 mg/kg/día de calcio elemental e hidróxido de aluminio a una dosis de 50-100 mg/kg/día, vía oral, cada 8 h durante dos días como máximo (para evitar la intoxicación alumínica).

8.3.3 Hipocalcemia

Es secundaria a la formación de cristales de fosfato de calcio que ocurre cuando el producto fósforo-calcio alcanza valores por encima de 58. Se recomienda su tratamiento solo ante síntomas de compromiso neuromuscular y hasta el control de los mismos. Se indica gluconato de calcio 10% a 1-2 ml/kg, vía intravenosa, a pasar en 10 minutos.

3.4 Terapia de Reemplazo Renal.

A pesar de la atención óptima, algunos pacientes desarrollan una LRA grave que requiere TRR. La necesidad de diálisis durante la terapia de inducción para neoplasias malignas hematológicas de alto riesgo ha disminuido sustancialmente desde la introducción de la rasburicasa .

Es excepcional el uso de la TRR, durante la misma no se suspende el tratamiento de la enfermedad de base. La elección de la modalidad dialítica dependerá del centro, la experiencia del equipo tratante, la disponibilidad de equipo/materiales para la modalidad elegida, además de la estabilidad hemodinámica del paciente.

Indicaciones:

- Oligoanuria
- Sobrecarga de volumen
- Síndrome urémico
- Hiperuricemia (> 10 mg/dl)
- Hiperfosfatemia (> 10 mg/dl) con síntomas de hipocalcemia
- Hiperkalemia (> 7 mEq/L)

El pronóstico para la recuperación completa de la función renal es excelente si la diálisis se inicia temprano para reducir rápidamente las concentraciones séricas de ácido úrico y fosfato. La oliguria debida a nefropatía aguda por ácido úrico responde rápidamente a la hemodiálisis y el inicio de una diuresis generalmente ocurre cuando la concentración sérica de ácido úrico cae por debajo de 10 mg/dl (595 micromol/l). La hemodiálisis es eficaz para eliminar el ácido úrico; el aclaramiento es de aproximadamente 70 a 100 ml/min, y los niveles séricos de ácido úrico descienden aproximadamente un 50 % con cada tratamiento de seis horas. La diálisis peritoneal es mucho menos eficiente con aclaramientos de ácido úrico por debajo de 10 ml/min.

Según el dializador y el flujo sanguíneo, el aclaramiento de fosfato suele oscilar entre 60 y 100 ml/min con hemodiálisis. La carga de fosfato en estos pacientes puede variar de 2 a 7 gramos por día; como resultado, con frecuencia es necesario realizar hemodiálisis a intervalos de 12 a 24 horas.

Dado que la liberación de sustancias por las células tumorales producto de la lisis es constante, se prefieren las modalidades continuas (TRRC) a la modalidad intermitente (hemodiálisis), reduciendo así el riesgo de hiperpotasemia o hiperfosfatemia de "rebote". Aunque la TRRC se reserva para pacientes críticos con compromiso o inestabilidad hemodinámica.

La hemodiálisis (HD) presenta como ventaja la rápida corrección de potasio y ácido úrico. Pero la extracción de fósforo es baja, y el tiempo dependiente. Las transiciones entre una y otra modalidad son comunes y reflejan las necesidades cambiantes de los pacientes durante su curso de LRA. La diálisis peritoneal no es de elección, ya que el aclaramiento del ácido úrico y del fósforo es baja y además se encuentra contraindicada en pacientes con masa abdominal. Pese a esto, en pacientes con riesgo de lisis tumoral que no presenten masa abdominal, ante la imposibilidad de realizar otra modalidad dialítica puede intentarse la DP. En algunos casos ha demostrado ser efectiva, sobre todo cuando la indicación dialítica se basa en la presencia de hiperkalemia refractaria al tratamiento médico. (58) (61) (62) (79) (89) (90).

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS.

La Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral, en donde, el riñón es el órgano principal involucrado en la eliminación de ácido úrico, potasio y fosfato. La depleción del volumen preexistente o la disfunción renal predisponen a los pacientes a empeorar los trastornos metabólicos y la LRA, que a menudo es oligúrica y puede ser de origen multifactorial, tal como lo describe la literatura, y lo podemos evidenciar en una revisión de 1192 niños con linfoma no Hodgkin o B-ALL registrado en 2 ensayos del Non-Hodgkin Linfoma–Berlín-Frankfurt-Munich (NHL-BFM) en el periodo de abril de 1990 a octubre de 1997, un total del 5,3% de los pacientes tenían LRA asociada a SLT durante tratamiento inicial, de los cuales el 40% requirió TRR y el 14% murió como resultado de complicaciones de SLT. (91)

Con respecto a los factores de riesgo para el SLT, se menciona que, en 2010, un panel internacional de expertos pasó a una estratificación más compleja de pacientes que considerados subtipos histológicos de cáncer, estadio y carga tumoral, agentes quimioterapéuticos, presentando características clínicas y enfermedades crónicas previas establecidas, con el fin de cuantificar riesgo del paciente de TLS. Cairo y Bishop mencionan que el SLT se puede clasificar en SLT de laboratorio, que como se describe anteriormente, se basa en parámetros de laboratorio en los cuales se evidencia hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia. Sin embargo, también se considera el SLT clínico en el cual requiere la presencia de una o más de las siguientes condiciones: insuficiencia renal, arritmias/muerte súbita, y convulsiones. En base a las manifestaciones clínicas presentes en el SLT establecido, se ha evidenciado que son secundarias a las alteraciones metabólicas consecuentes del mismo, entre las cuales podemos encontrar náuseas, vómitos, diarrea, letargia, convulsiones, anorexia, calambres musculares, parestesias, fatiga, irritabilidad, arritmias, tetania, hipotensión, oliguria. (92)

Como refiere Larson et al., el pilar del manejo preventivo o profiláctico del síndrome de lisis tumoral es la hidratación intravenosa agresiva. El objetivo es prevenir el depósito de ácido úrico y fosfato de calcio en los túbulos renales ya que estos depósitos causan un mayor deterioro de la función renal llevando a mayor hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, los cuales favorecen a su vez un mayor depósito de cristales en los túbulos renales. De esta forma, si no se realiza un adecuado manejo del paciente, es posible generar un círculo vicioso.

Se recomienda que los pacientes mantengan una producción de orina de al menos de ≥ 100 ml/m²/h para minimizar el riesgo de lesión renal aguda. La elección del líquido varía, según los criterios del paciente, tal como lo describen Cairo y Bishop, debido a que las soluciones que contienen potasio o cloro, pueden acentuar el SLT (66). Yulistiani et al. Realizó el estudio observacional y prospectivo en el Hospital Docente y General del Distrito Dr. Soetomo durante cuatro meses en 15 pacientes pediátricos de hemato-oncología que presentaban SLT y en riesgo de SLT. Los parámetros de laboratorio se observaron en 11 días, antes y después de la hidratación. Entre los 15 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, había ocho pacientes con SLT y siete pacientes con riesgo de SLT. Después de la administración de hidratación, el 67 % de los pacientes con SLT alcanzaron niveles normales de potasio, el 75 % alcanzaron niveles normales de fosfato, el 0 % alcanzaron niveles normales de calcio y el 50 % alcanzaron niveles normales de sCr y BUN. Mientras tanto, los pacientes con riesgo de SLT alcanzaron niveles normales en todos los parámetros. Demostrando que la hiperhidratación puede mantener los electrolitos séricos y la función renal en un rango normal, previniendo el SLT en pacientes con riesgo de SLT. En pacientes con SLT establecido, la hidratación solo tiende a retrasar la progresión de la enfermedad. (93).

Sin embargo, la hiperhidratación predispone a la sobrecarga de líquidos, sobre todo en pacientes cardiopatas y atenúa la LRA en pacientes que presentan LRA previa, como lo describe Kayla Flood et al. La sobrecarga de líquidos y la lesión renal aguda en la población pediátrica se asocia a mayor morbilidad, y así lo evidencia el estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en un centro asistencial con pacientes pediátricos diagnosticados con neoplasia hematológica durante un período de 10 años. Los pacientes con SLT se analizaron en dos grupos según la gravedad de la LRA y la sobrecarga hídrica. Se analizaron 56 pacientes con SLT por sobrecarga hídrica y LRA. Encontrando sobrecarga hídrica grave ($\geq 10\%$) en el 35,7% (n = 20). El ingreso en la UCIP se produjo en el 35% de los pacientes con sobrecarga hídrica grave frente al 8,3% en aquellos con sobrecarga hídrica leve/moderada $< 10\%$ (p = 0,013). Las complicaciones de hipoxemia (30 % frente a 5,6 %, p = 0,012) y edema pulmonar (25 % frente a 2,8 %, p = 0,010) fueron más comunes entre aquellos con sobrecarga grave. La LRA ocurrió en el 37,5 % (n = 21) de los pacientes y resultó en un aumento significativo de la admisión en la UCIP y la necesidad de terapia renal sustitutiva (p = 0,001 y $< 0,001$, respectivamente). En donde los resultados muestran que la sobrecarga hídrica y la LRA son complicaciones comunes y, a menudo, no reconocidas del SLT asociadas con una mayor morbilidad. (94)

La nefropatía por ácido úrico, sin embargo, es la principal causa de LRA asociada a síndrome de lisis tumoral. Su desarrollo se debe a la obstrucción mecánica por cristales de ácido úrico en los túbulos renales. El ácido úrico tiene un pKa de 5,6; la precipitación de ácido úrico aumenta con la alta acidez y la alta concentración en el líquido tubular renal, y el ácido úrico se vuelve menos soluble a medida que disminuye el pH del túbulo renal. La hemoconcentración medular renal y la disminución del flujo tubular también contribuyen a la cristalización, La literatura recomienda tratamiento profiláctico con alopurinol o rasburicasa en los estadios intermedios o severos, en el SLT establecido se prefiere únicamente el uso de rasburicasa, ya que la rasburicasa, es más eficaz y no necesita reajuste de dosis en ERC, al contrario del alopurinol, que puede causar hipersensibilidad al medicamento, necesita reajuste en ERC o ante la presencia de LRA y puede predisponer a la nefropatía obstructiva asociada a la precipitación de xantinas. Teniendo en cuenta la eficacia basada en evidencia de estos medicamentos, podemos mencionar:

Coiffier et al (95) inscribió a 100 pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo para investigar si el uso de rasburicasa es un método seguro y eficaz para prevenir el SLT en un grupo de alto riesgo. De hecho, esta investigación mostró que la rasburicasa condujo a la normalización del ácido úrico dentro de las cuatro horas posteriores a su administración, y fue bien tolerada. La rasburicasa proporciona un control mucho mejor del ácido úrico que el alopurinol (87 % en comparación con 66 %, respectivamente), como se demostró en un estudio realizado por Cortés et al. (96). Sin embargo, en el desarrollo de SLT clínico, no se demostró ningún cambio entre la rasburicasa y el alopurinol (96). De manera similar, en un metaanálisis reciente publicado por Lopez-Olivo et al (97), se encontró que la rasburicasa era efectiva para reducir los niveles de ácido úrico, pero no está claro si condujo a mejores resultados para el TLS clínico.

Una comparación aleatoria entre rasburicasa y alopurinol en niños con linfoma o leucemia con alto riesgo de lisis tumoral, 52 pacientes pediátricos recibieron el agente reductor del ácido úrico asignado (alopurinol/ rasburicasa) durante 5 a 7 días durante la quimioterapia de inducción. El criterio principal de valoración de la eficacia fue comparar el área bajo las curvas de concentración de ácido úrico en plasma en serie durante las primeras 96 horas de tratamiento. Este estudio aleatorizado demostró un control más rápido y niveles más bajos de ácido úrico en plasma en pacientes con alto riesgo de lisis tumoral que recibieron rasburicasa en comparación con alopurinol. (98)

El estudio denominado prevención y tratamiento de la hiperuricemia con rasburicasa en niños con leucemia y linfoma no Hodgkin, se evaluó a pacientes pediátricos con factores de riesgo HDL elevada, hiperleucocitosis, gran carga tumoral. Se realizó una comparación entre un subconjunto de 12 pacientes del estudio y 14 controles históricos que recibieron alopurinol, tratados en 2 de los centros participantes en el estudio. Los pacientes que recibieron rasburicasa tuvieron una exposición menor al ácido úrico en promedio durante las primeras 168 horas de terapia. En pacientes tratados con rasburicasa, plasma úrico nivel de ácido disminuyó significativamente ($p = 0,02$) 4 horas después la primera dosis, en comparación con el pretratamiento de ácido úrico concentración y se mantuvo dentro del rango normal durante todo el periodo de estudio. En pacientes tratados con alopurinol, los niveles de ácido úrico en plasma después del tratamiento fueron primero verificados 24 horas después de la aplicación de alopurinol. En esta ocasión, la concentración del nivel de ácido úrico no fue significativamente diferente del valor previo al tratamiento. La primera disminución significativa en el nivel de ácido úrico en el grupo de alopurinol se observó a las 61 horas después del tratamiento. En el grupo de alopurinol, 3 pacientes experimentaron una elevación de niveles de creatinina sérica en quimioterapia (niveles máximos 131-344 $\mu\text{mol/L}$), uno de ellos requirió hemodiálisis durante la quimioterapia de inducción por oliguria severa, hiperpotasemia, hiperuricemia e hiperfosfatemia. Ninguno de los 12 pacientes del grupo rasburicasa tenía creatinina elevada. (99)

Otro estudio comparativo observacional no aleatorizado del tratamiento con alopurinol o rasburicasa en 32 niños con enfermedad oncohematológica ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos con SLT establecido o alto riesgo de desarrollarlo. Evidenció que los niveles basales de ácido úrico fueron similares en ambos grupos. A las 4 horas tras la primera dosis del fármaco los pacientes tratados con rasburicasa comparados con alopurinol tuvieron una mayor reducción de los niveles plasmáticos de ácido úrico, al igual que en las determinaciones posteriores. Los niveles de creatinina fueron más elevados en el grupo de alopurinol que en el de rasburicasa. Los niveles de fósforo fueron similares en ambos grupos. El 56% de los pacientes tratados con alopurinol requirió hemodiálisis, mientras que ningún paciente del grupo de rasburicasa la precisó. (100)

Otra causa documentada de LRA es la nefrocalcinosis aguda por precipitación de cristales de fosfato de calcio, que puede ocurrir en otros tejidos. Esto se desarrolla en el marco de la hiperfosfatemia y se exacerba por la alcalinización iatrogénica demasiado entusiasta, porque el fosfato de calcio, a diferencia del ácido úrico, se vuelve menos soluble a un pH alcalino. La

precipitación de xantina, que es incluso menos soluble en la orina que el ácido úrico, u otros metabolitos de purina cuya excreción urinaria aumenta con el uso de alopurinol, son otras causas de LRA.

En el contexto inmediato, la LRA en pacientes con TLS puede retrasar el inicio de citorreductores terapia o resultar en reducciones de dosis. LRA está asociada con muchas complicaciones y aumento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes. LRA leve se ha asociado con empeoramiento de resultados. Una revisión de los pacientes hospitalizados con pequeñas disminuciones en la función renal mostró que los pacientes con un aumento del 10 % al 24 % en los niveles de creatinina sérica tenían un riesgo relativo de muerte de 1,8 en comparación con los controles. Los pacientes con LRA suelen recuperar por completo la función renal. Sin embargo, algunos pacientes pueden desarrollar una necesidad permanente de diálisis o varios grados de ERC. Un reciente estudio mostró un aumento del 30% en el riesgo a largo plazo de muerte o desarrollo de enfermedad renal terminal en pacientes con TFG basal 45 ml/min/1,73 m² que desarrolló LRA durante una hospitalización en comparación con los que no experimentaron LRA. (91)

Los resultados a largo plazo del síndrome de lisis tumoral y la lesión renal aguda asociada con SLT son mucho más difíciles de evaluar, ya que hay demasiados factores de confusión, y la malignidad subyacente es uno de los más importantes. La LRA inducida por SLT también puede disminuir la probabilidad de obtener una remisión a largo plazo de la malignidad. Ningún estudio hasta la fecha ha evaluado la recuperación renal de este tipo específico de LRA. Se sabe que la LRA es un fuerte factor de riesgo independiente para el desarrollo posterior de la ERC y la mortalidad a largo plazo. Por lo tanto, el papel de la profilaxis temprana y adecuada es crucial. Aunque no hay datos concretos, los estudios realizados en la última década sugieren fuertemente que la incorporación de medidas preventivas estrictas como la hidratación vigorosa, la terapia para reducir el urato y la vigilancia estrecha del paciente, junto con estrategias de tratamiento del cáncer más sofisticadas, pueden reducir el riesgo, acelerar la recuperación y prevenir complicaciones (100).

V. CONCLUSIONES

- La etiología de la LRA asociada a SLT es intrínseca ya que es causada principalmente por alteraciones del flujo renal con isquemia. Aunque también puede haber precipitación tubular de cristales de ácido úrico y fosfocálcicos (rara vez xantina) generando obstrucción en las vías urinarias.
- La identificación precoz de los factores de riesgo para desarrollar el SLT es el determinante más importante para su prevención, de este modo se permite tomar decisiones adecuadas con respecto al inicio de tratamiento para evitar dificultades incluso mortales y lograr restablecer el equilibrio metabólico. Es importante conocer sobre los criterios para estratificar el riesgo implicado según el tipo de neoplasia, la carga tumoral y la función renal previa del paciente para lograr clasificar el riesgo en bajo, intermedio y alto.
- Las manifestaciones clínicas de la LRA asociada a SLT son secundarias a la alteración metabólica, ya que es una lesión que produce isquemia a nivel glomerular, la manifestación clínica más importante es la anuria, cuando la lesión progresa a nefropatía dependiente de cristales debido a la precipitación de ácido úrico y fosfato de calcio en los túbulos renales con obstrucción de la luz tubular, también se puede presentar dolor en flanco secundario a litiasis en pelvis renal o ureteral.
- Las principales estrategias preventivas que vamos a considerar van a ser la hidratación intravenosa y el uso de tratamientos hipouricemiantes, como el alopurinol y la rasburicasa. Cabe comentar que el tipo específico de profilaxis está basado en el riesgo estimado de desarrollar un síndrome de lisis tumoral, que depende de la enfermedad de base y el tratamiento específico que va a ser administrado.
- El índice de mortalidad del SLT es entre el 5% y el 20%, estudios afirman que existe un aumento drástico cuando se asocia a LRA, sin embargo, no se cuenta con el registro estadístico que lo avale.

vi. RECOMENDACIONES.

- Realizar pruebas de laboratorio seriadas que nos permitan identificar la etiología de la LRA asociada a SLT, ya que debemos tomar en cuenta que la LRA puede ser intrínseca o postrenal, incluso, las dos simultáneamente.
- Reconocer los factores de riesgo del SLT, para poder iniciar las medidas de prevención en forma precoz y así poder evitar la LRA y la necesidad de TRR.
- Conocer sobre la innovación terapéutica en base a hipouricemiantes y su uso adecuado en pacientes pediátricos, así mismo, dosificar adecuadamente los medicamentos de manera individualizada.
- Valorar la utilidad del febuxostat en pacientes pediátricos que presentan LRA preexistente y riesgo de SLT.
- Iniciar la terapia de reemplazo renal temprana al evidenciar el fracaso del tratamiento farmacológico.
- Realizar estudios que confirmen la mortalidad que presentan los pacientes con LRA asociada a SLT, ya que investigaciones previas confirman el incremento de la misma, sin embargo, aún se desconocen datos y características importantes que podrían aumentar el índice de supervivencia de los pacientes.

vii. ANEXOS

Tabla 5.

Matriz de artículos encontrados según el nivel de evidencia y tipo de estudio

TIPO DE ESTUDIO	TÉRMINO UTILIZADO	NÚMERO DE ARTÍCULOS
Todos los artículos	Sin filtro	412
Artículos utilizados	tumor lysis syndrome AND	100
Metaanálisis	acute kidney injury OR	4
Sistemáticos	urate nephropathy AND	1
Casos y Controles	children OR child OR	4
Artículos de enseñanza	pediatrics	1

Fuente: Creación propia.

Tabla 6.

Matriz de datos de buscadores y términos utilizados

Buscadores	Descriptores o términos utilizados	Operadores Lógicos	Número de artículos
Pubmed	AKI	OR Hiperuricemic Nephropathy AND childrens	83
Uptodate	AKI	AND tumoral syndrome lysis AND childrens	4
Google Scholar	Lesión Renal Aguda		7
New England Journal of Medicine	AKI	AND tumoral syndrome lysis	2
Scielo	TLS	AND AKI AND childrens	1
EMBASE	TLS	AND AKI	1
JAMA	Oncological emergencies		1
Elsevier	Lesión renal aguda en pediatría		1

Fuente: Creación propia.

Entrevista Sobre Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral

Dr. Roy Enrique Rosado

Hemat Oncólogo Pediatra UNOP

Profesor del Fellowship en Oncología Pediátrica en UNOP

Colegiado 15,025.

1. ¿Cómo define usted el Síndrome de Lisis Tumoral?

Es una serie de alteraciones electrolíticas en la sangre, que se produce por la muerte acelerada de las células neoplásicas.

2. ¿Cuáles son los cánceres infantiles que se asocian frecuentemente al Síndrome de Lisis Tumoral?

Leucemia linfoide aguda de células B o T, leucemia mieloide crónica, linfoma de Burkitt, tumor de Wilms. Y en otros tipos de cáncer, dependiendo de la carga tumoral o el tamaño de la masa.

3. ¿Cuál es la fisiopatología del Síndrome de Lisis Tumoral?

En la lisis de las células cancerígenas, se liberan sustancias al torrente sanguíneo, como fosfato, potasio y citoquinas, las cuales se acumulan en el organismo porque el riñón no es capaz de metabolizarlo adecuadamente, también se libera ADN y el metabolismo del ADN conlleva a la producción de ácido úrico, el cual se acumula a nivel renal, provocando de esta manera formación de cristales de ácido úrico.

4. ¿Cuáles son las características del Síndrome de Lisis Tumoral Agudo?

La lisis activa se caracteriza por la presencia de alteraciones metabólicas. Fósforo mayor a 6.5 mg/dl, potasio mayor a 6 meq, calcio menor a 7 mg/dl y ácido úrico mayor a 8 mg/dl. Los criterios clínicos son: arritmias cardíacas, muerte súbita, aumento de la creatinina o disminución de la excreta urinaria.

5. ¿Cuáles son los agentes hipouricemiantes conocidos actualmente?

Rasburicasa, degrada el ácido úrico formado en un metabolito hidrosoluble llamado alantoína, que se excreta eficazmente por el riñón, su efecto es rápido causando descenso agudo.

Alopurinol, bloquea la enzima xantino oxidasa, inhibiendo así la formación de ácido úrico, pero perpetuando la acumulación de xantina.

6. Si usted tuviera disponible Rasburicasa o Alopurinol para el manejo de la hiperuricemia ¿Cuál utilizaría?

Estudios evidencian la superioridad de la rasburicasa en comparación con el alopurinol, sin embargo el costo es elevado y de difícil acceso, la utilización de rasburicasa se podría determinar como costo efectivo, ya que disminuye la estancia hospitalaria y las complicaciones secundarias del Síndrome de Lisis Tumoral, en el contexto de su pregunta, sin duda utilizaría rasburicasa, especialmente en pacientes con presencia de hiperleucocitosis, en pacientes en los cuales no se puede iniciar la hiperhidratación plena, y en pacientes con ácido úrico arriba de 10 mg/dl.

7. ¿Usted recomendaría que se trate a un paciente con Lisis Tumoral en un Hospital Regional o prefiere que se traslade a un centro especializado?

La mejor probabilidad de sobrevivir de un paciente con cáncer, es en un centro que tenga experiencia, esto es en general, hay evidencia que los mejores resultados se obtienen con pacientes que son tratados dentro de un protocolo institucional bien establecido y dentro de un seguimiento con lineamientos en instituciones que tienen un manejo y seguimiento rutinario. En casos de emergencias, se recomienda iniciar el manejo de la Lisis Tumoral en el centro regional a miras de realizar el traslado lo más pronto posible, para que se le pueda brindar la atención especializada.

Dr. Giovanni Arrivillaga

Nefrólogo Pediatra

Nefrólogo Pediatra del Hospital Regional de Occidente

Colegiado 16,919

8. Hay mucha controversia acerca del término correcto para referirnos a la Lesión Renal Aguda, ya que se le denominaba anteriormente Enfermedad o Insuficiencia Renal Aguda, en su opinión, ¿Cuál es el término correcto?

Daño renal agudo, lesión renal aguda o AKI por sus siglas en inglés, la definición es una lesión ya sea por una anomalía estructural o funcional, que puede ser en minutos, horas o días que no progresa más allá de los 90 días, por arriba de los 30 días se denomina enfermedad renal aguda, por arriba de los 90 días de le denomina enfermedad renal crónica.

9. Según las guías pronósticas de Lesión Renal Aguda, ¿Cuál es la más adecuada para la población pediátrica?

pRifle no aporta información sobre la etiología y lastimosamente para utilizar esta guía, se debe tener una creatinina previa, algo que en nuestro medio no aplica, ya que generalmente no se le solicita este estudio a un niño sano. AKIN es más de adultos y casi no lo manejamos en pediatría y KDIGO son las más estandarizadas, para neonatos y pediatría, ya que utilizan creatinina y excreta urinaria, siendo la excreta urinaria lo más importante, ya que la creatinina no es un buen marcador de función renal, debido que se eleva más o menos 12 o 24 horas después de la lesión.

10. ¿Usted cómo diagnóstica la Lesión Renal Aguda?

El diagnóstico es clínico. Y utilizó la Guía Pronóstica KDIGO en base a la excreta urinaria.

11. ¿Cuál es la clasificación de la Lesión Renal Aguda?

Pre Renal, antes de entrar al glomérulo, puede ser por hipovolemia o por una disfunción a nivel del espacio celular, intravascular.

Renal / intersticial es propiamente del riñón, nos referimos a glomérulo y túbulos.

Postrenal, como su nombre lo dice, después del riñón, y generalmente es una incompetencia de este para excretar la orina.

12. ¿Cuáles son los marcadores que se pueden utilizar para Lesión Renal Aguda?

CISTATINA C, NGAL, QUIM 1 IL2, pero en nuestro medio no aplica, ya que los costos de estos marcadores son elevados.

13. Se ha tomado mucha importancia al definir la etiología de la Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral, debido a la precipitación de cristales de ácido úrico o fosfato de calcio, sin embargo, no existen estudios en donde se haya documentado nefropatía de origen obstructivo, debido a ello, por lo anteriormente mencionado y de acuerdo a su experiencia ¿Cuál es la etiología de la Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral?

En el contexto de la lisis tumoral, toda la cascada de la inflamación lo que provoca es destrucción celular y aumento de ácido úrico, aumento de potasio, aumento de fosfato, disminución de calcio, todos estos componentes se excretan a través del riñón y se filtran en el glomérulo, el glomérulo inicia con incompetencia en el momento de la filtración y se obstruye, hay necrosis tubular aguda, con lesión isquémica obstructiva, por lo que se define como Lesión Renal Aguda de tipo Renal.

14. En relación a los agentes hipouricemiantes, conocemos Rasburicasa, Alopurinol y Febuxostat, sin embargo, en nuestro medio no hay disponibilidad de rasburicasa, sabemos que el alopurinol puede darnos ciertas desventajas y el febuxostat es un medicamento que no se ha estudiado tanto en la población pediátrica, en contexto a ello ¿Cuál es su opinión al respecto?

Febuxostat es uno de los mejores controladores de hiperuricemia, sin embargo, la hiperuricemia en el paciente con Lisis Tumoral es aguda, súper aguda o hiperaguda y aunque utilicemos alopurinol o febuxostat, no nos va a funcionar, si no hiperhidratamos al paciente y aumentamos la excreta renal de ácido úrico.

15. Según su experiencia, para decidir iniciar la terapia dialítica ¿se toma en cuenta que el paciente cumpla con todos los criterios para iniciar la terapia?

No, se inicia terapia dialítica temprana, ya que la mortalidad aumenta cuando se decide iniciar la terapia dialítica en paciente en estado de Shock, hipervolémico, con anuria completa, y con falla cardíaca congestiva.

16. En el momento en el que se decide iniciar la terapia dialítica en el paciente con síndrome de lisis tumoral, ¿se prefiere diálisis peritoneal o hemodiálisis?

Depende, básicamente del centro en el cual se atiende al paciente, se debe valorar si existen dializadores pediátricos en la institución y catéter del tamaño adecuado. Según las respuestas anteriores, se considera realizar hemodiálisis o diálisis peritoneal, los dos tipos de terapia dialítica funcionan bastante bien para los pacientes.

17. Según su experiencia, ¿Los pacientes con Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral, pueden progresar a Enfermedad Renal Crónica?

El paciente ya hizo una lesión de tipo renal, el túbulo renal sí se regenera, más o menos en un periodo de 2 a 8 semanas, el problema es que no nos preocupamos por el momento de la regeneración del túbulo, que incluye, ofrecer los medios necesarios para lograr la adecuada regeneración, entre ellos incluimos: mejorar el aporte calórico, mejorar la hidratación, no utilizar agentes nefrotóxicos, sin embargo en el contexto del paciente con cáncer, se debe a continuar con el tratamiento citorreductor para contrarrestar esta enfermedad, y por ende continuará con nefrotóxicas.

18. Sí un paciente presenta Síndrome de Lisis Tumoral y necesidad de terapia de reemplazo renal inmediata ¿usted recomendaría suspender el tratamiento citotóxico?

No, porque esta decisión aumenta la mortalidad por la enfermedad de base, es decir, por la neoplasia que presenta el paciente, sin embargo, si recomendaría reajustar la dosis de los agentes citorreductores y de los antibióticos, mejorar la hidratación del paciente, dejar nefro protección, tratar de equilibrar al paciente con sus mecanismos de defensa a nivel renal para que continúen con su tratamiento.

19. Con respecto a su especialidad, ¿existe manejo multidisciplinario con los niños que presentan síndrome de lisis tumoral?

Actualmente en el Hospital Regional de Occidente, ya contamos con hemato oncólogo, sin embargo, el tiempo que llevamos manejando síndrome de lisis tumoral es de un mes, un período muy corto, pero en este lapso de tiempo, se ha tratado de apoyar para que el manejo siempre sea en conjunto. En el lugar en el que yo hice mi entrenamiento, realizaba frecuentemente consultas a UNOP, y especialmente allí, sí es un manejo multidisciplinario, en donde se realiza terapia dialítica temprana.

20. Dentro del contexto de un paciente que logró la remisión de su enfermedad oncológica, ¿existe algún plan de seguimiento por parte de nefrología, hacia estos niños?

Dentro de mi formación, teníamos la clínica Onco-Nefro y se brindaba atención en consulta externa los días miércoles, para darle seguimiento a los pacientes que ya estaban en remisión y a los pacientes que solamente llegaban a quimioterapia en la consulta externa, en UNOP el protocolo de manejo durante y después del tratamiento siempre ha sido individualizado y multidisciplinario, ya que un paciente que sufrió una lesión renal aguda y más aún, si requirió terapia dialítica, no puede separarse del nefrólogo.

Informe de Originalidad.

Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tumoral, Informe Final, Grecia Arévalo.docx

Nombre del informe de originalidad 11.5.2022 1-25-16 - Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tu.html

Ubicación del D:\Documents\Plagiarism Detector reports\informe de originalidad 11.5.2022 1-25-16 - Lesión Renal Aguda asociada a Síndrome de Lisis Tu.html

Analisis detallado del cuerpo del documento:

Tabla de relaciones:

Categoría	Porcentaje
Original	90.68%
Referenced	0.05%
Plagiarism	9.27%

Gráfico de distribución:

Principales fuentes de plagio: 65

Porcentaje	Icono	Contador	Detalle
7%	🔗	620	1. ¡La URL estará disponible solo con una licencia! Solicitar una licencia
4%	🔗	373	2. ¡La URL estará disponible solo con una licencia! Solicitar una licencia
2%	🔗	210	3. ¡La URL estará disponible solo con una licencia! Solicitar una licencia

Detalles de recursos procesados: 299 - Okay / 46 - Ha fallado

viii. BIBLIOGRAFÍA

1. Calvo Villas JM. Tumour lysis syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2019 May 17;152(10):397-404. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2018.10.029. Epub 2019 Jan 3. PMID: 30612747
2. Felipe Cavagnaro. Síndrome de Lisis Tumoral en Pediatría. *Scielo revista Chilena de pediatría*. 2016; 82 (4): 344-350 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062011000400009>
3. Scott C. Howard, Deborah P. Jones and Ching-Hon Pui. The Tumor Lysis Syndrome. *NEJM*. 2018; 364(1844-1854).
4. María Daniela Delgado, Jorge José Cestari, Ariel Hernán Lestón Tauret, Guillermo Alemanno, et al. Síndrome de lisis tumoral. Revisión bibliográfica 90 años de su descripción. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2018; 38(2)(p. 148-159.).
5. Richard A Larson, Ching-Hon Pui, Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors. [Online].; 2021. Acceso 22 de febrero de 22. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-definition-pathogenesis-clinical-manifestations-etiology-and-risk-factors?search=sindrome%20de%20lisis%20tumoral%20&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
6. Humberto Ochoa Salmorán, Azucena Espinosa Sevilla, Rafael Hurtado Monroy. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2018; 18(2):177-184 doi: 10.35366/93892
7. Scott M Sutherland, John J Byrnes, Manish Kothari, Christopher A Longhurst, Sanjeev Dutta, Pablo Garcia, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):554-61. doi: 10.2215/CJN.01900214. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25649155; PMCID: PMC4386245.
8. A Akcan-Arikan, M Zappitelli, L L Loftis, K K Washburn, L S Jefferson, S L Goldstein Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007 May;71(10):1028-35. doi: 10.1038/sj.ki.5002231. Epub 2007 Mar 28. PMID: 17396113.
9. James Schneider, Robinder Khemani, Carl Grushkin, Robert Bart. Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010 Mar;38(3):933-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cd12e1. PMID: 20124891.
10. David T Selewski, Timothy T Cornell, Michael Heung, Jonathan P Troost, Brett J Ehrmann, Rebecca M Lombel, et al. Validation of the KDIGO acute kidney injury criteria in a pediatric critical care population. *Intensive Care Med*. 2014 Oct;40(10):1481-8. doi: 10.1007/s00134-014-3391-8. Epub 2014 Jul 31. PMID: 25079008.
11. Li Wang, Tracy L McGregor, Deborah P Jones, Brian C Bridges, Geoffrey M Fleming, Jana Shirey-Rice, et al. Electronic health record-based predictive models for acute kidney injury screening in pediatric inpatients. *Pediatr Res*. 2017 Sep;82(3):465-

473. doi: 10.1038/pr.2017.116. Epub 2017 May 31. PMID: 28486440; PMCID: PMC5570660.
12. Ahmad Kaddourah, Rajit K. Basu, Sean M. Bagshaw, and Stuart L. Goldstein, Epidemiology of acute kidney injury in critically ill children and young adults. *New England Journal Medical*. 2017; 376(11-20). DOI: 10.1056/NEJMoa1611391
 13. Julie C Fitzgerald, Rajit K Basu, Ayse Akcan-Arikan, Ledys M Izquierdo, Byron E Piñeres Olave, Amanda B Hassinger, Maria Szczepanska, Akash Deep, et al. Sepsis PRevalence, OUtcomes, and Therapies Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for Death and New Disability. *Crit Care Med*. 2016 Dec;44(12):2241-2250. doi: 10.1097/CCM.0000000000002007. PMID: 27513354; PMCID: PMC5267552.
 14. Jei-Wen Chang, Mei-Jy Jeng, Ling-Yu Yang, Tzeng-Ji Chen, Shu-Chiung Chiang, Wen-Jue Soong, et al. The epidemiology and prognostic factors of mortality in critically ill children with acute kidney injury in Taiwan. *Kidney Int*. 2015 Mar;87(3):632-9. doi: 10.1038/ki.2014.299. PMID: 25252027.
 15. Joshua H Wong, David T Selewski, Sunkyoung Yu, Kay E Leopold, Katelyn H Roberts, Janet E Donohue, Richard G Ohye, et al. Severe Acute Kidney Injury Following Stage 1 Norwood Palliation: Effect on Outcomes and Risk of Severe Acute Kidney Injury at Subsequent Surgical Stages. *Pediatr Crit Care Med*. 2016 Jul;17(7):615-23. doi: 10.1097/PCC.0000000000000734. PMID: 27099973.
 16. J Bryan Carmody, Jonathan R Swanson, Erika T Rhone, Jennifer R Charlton. Recognition and reporting of AKI in very low birth weight infants. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Dec 5;9(12):2036-43. doi: 10.2215/CJN.05190514. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25280497; PMCID: PMC4255405.
 17. Naomi A Mwamanenge, Evelyn Assenga, Francis F Furia. Acute kidney injury among critically ill neonates in a tertiary hospital in Tanzania; Prevalence, risk factors and outcome. *PLoS One*. 2020 Feb 13;15(2):e0229074. doi: 10.1371/journal.pone.0229074. PMID: 32053686; PMCID: PMC7018051.
 18. David J. Askenazi, Patrick J. Heagerty, Robert H. Schmicker, Russell Griffin, Patrick Brophy, Sandra E. Juul, et al Prevalence of acute kidney injury (AKI) in extremely low gestational age neonates (ELGAN). *Pediatr Nephrol*. 2020 Sep;35(9):1737-1748. doi: 10.1007/s00467-020-04563-x. PMID: 32488672; PMCID: PMC8093091.
 19. David Joseph Askenazi. AWAKEN-Ing a New Frontier in Neonatal Nephrology. *Front Pediatr*. 2020 Feb 7;8:21. doi: 10.3389/fped.2020.00021. PMID: 32117828; PMCID: PMC7025457.
 20. Jennifer R Charlton, Louis Boohaker, David Askenazi, Patrick D Brophy, Carl D'Angio, Mamta Fuloria, et al. Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Feb 7;14(2):184-195. doi: 10.2215/CJN.03670318. Epub 2019 Jan 31. PMID: 31738181; PMCID: PMC6390916.

21. Stuart L Goldstein, Devesh Dahale, Eric S Kirkendall, Theresa Mottes, Heather Kaplan, Stephen Muething, et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int.* 2020 Mar;97(3):580-588. doi: 10.1016/j.kint.2019.10.015. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31980139.
22. John Lynn Jefferies, Prasad Devarajan. Early detection of acute kidney injury after pediatric cardiac surgery. *Prog Pediatr Cardiol.* 2016 Jun;41:9-16. doi: 10.1016/j.ppedcard.2016.01.011. PMID: 27429538; PMCID: PMC4943672.
23. Daishi Hirano, Akira Ito, Akifumi Yamada, Daisuke Kakegawa, Saori Miwa, Chisato Umeda, et al. Independent Risk Factors and 2-Year Outcomes of Acute Kidney Injury after Surgery for Congenital Heart Disease. *Am J Nephrol.* 2017;46(3):204-209. doi: 10.1159/000480358. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28858859.
24. Mengqi Xiong, Long Wang, Licong Su, Weihong Luo, Yanqin Li, Lu Li. Acute kidney injury among hospitalized children with cancer. *Pediatr Nephrol.* 2021 Jan;36(1):171-179. doi: 10.1007/s00467-020-04678-1. Epub 2020 Jul 26. PMID: 32712760.
25. Sarah J Kizilbash, Clifford E Kashtan, Blanche M Chavers, Qing Cao, Angela R Smith. Acute Kidney Injury and the Risk of Mortality in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Jul;22(7):1264-1270. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.014. PMID: 27034153; PMCID: PMC5178146.
26. Kyung-Nam Koh, Anusha Sunkara, Guolian Kang, Amanda Sooter, Daniel A Mulrooney, Brandon Triplett, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018 Apr;24(4):758-764. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.11.021. PMID: 29196074.
27. Miho Hamada, Shino Matsukawa, Satoshi Shimizu, Shinichi Kai, Toshiyuki Mizota. Acute kidney injury after pediatric liver transplantation: incidence, risk factors, and association with outcome. *J Anesth.* 2017 Oct;31(5):758-763. doi: 10.1007/s00540-017-2395-2. PMID: 28766021.
28. Michelle N Rheault, Lei Zhang, David T Selewski, Mahmoud Kallash, Cheryl L Tran, Meredith Seamon, et al. AKI in Children Hospitalized with Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Dec 7;10(12):2110-8. doi: 10.2215/CJN.06620615. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26450933; PMCID: PMC4670770.
29. Sujatha Baddam, Inmaculada Aban, Lee Hilliard, Thomas Howard, David Askenazi, and Jeffrey D Lebensburger. Baddam S, Aban I, Hilliard L, Howard T, Askenazi D, Lebensburger JD. Acute kidney injury during a pediatric sickle cell vaso-occlusive pain crisis. *Pediatr Nephrol.* 2017 Aug;32(8):1451-1456. doi: 10.1007/s00467-017-3623-6. PMID: 28238158; PMCID: PMC5482758.
30. Manuel Alvarado. Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de lesión renal. Panamá: Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Cuidados Intensivos Pediátricos. PR-19-17.
31. Scott M Sutherland, John J Byrnes, Manish Kothari, Christopher A Longhurst, Sanjeev Dutta, Pablo Garcia, et al. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and

- KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Apr 7;10(4):554-61. doi: 10.2215/CJN.01900214. PMID: 25649155; PMCID: PMC4386245.
32. David M. Kwiatkowski SMS. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. [Online].; 2017. Acceso 21 de enero de 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.08.007>.
 33. Jean-Philippe Roy, Prasad Devarajan. *Diagnosis and Management*. *Indian J Pediatr*. 2020 Aug;87(8):600-607. doi: 10.1007/s12098-019-03096-y. PMID: 31713215.
 34. (KDIGO) KDIGO. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. ELSEVIER. 2016; 2(138).
 35. Ludwig Patzer. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2008 Dec;23(12):2159-73. doi: 10.1007/s00467-007-0721-x.. PMID: 18228043; PMCID: PMC6904399.
 36. Ravindra L Mehta, John A Kellum, Sudhir V Shah, Bruce A Molitoris, Claudio Ronco, David G Warnock, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713. PMID: 17331245; PMCID: PMC2206446.
 37. Jennifer G Jetton , David J Askenazi Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr*. 2012 Apr;24(2):191-6. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834f62d5. PMID: 22227783; PMCID: PMC5545784.
 38. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987 Jun;34(3):571-90. doi: 10.1016/s0031-3955(16)36251-4. PMID: 3588043.
 39. George J Schwartz, Alvaro Muñoz, Michael F Schneider, Robert H Mak, Frederick Kaskel, Bradley A Warady, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Mar;20(3):629-37. doi: 10.1681/ASN.2008030287. PMID: 19158356; PMCID: PMC2653687.
 40. David T. Selewski, Jennifer R. Charlton, Jennifer G. Jetton, Ronnie Guillet, Maroun J. Mhanna, David J. Askenaz, et al. Neonatal Acute Kidney Injury. *PEDIATRICS*. 2015; 136(2):463-473. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3819>
 41. Michael Zappitelli, Namasivayam Ambalavanan, David J Askenazi, Marva M Moxey-Mims, Paul L Kimmel, Robert A Star, et al. Developing a neonatal acute kidney injury research definition: a report from the NIDDK neonatal AKI workshop. *Pediatr Res*. 2017 Oct;82(4):569-573. doi: 10.1038/pr.2017.136. PMID: 28604760.
 42. Liesbeth Hoste, Laurence Dubourg, Luciano Selistre, Vandrea Carla De Souza, Bruno Ranchin, Aoumeur Hadj-Aïssa, et al. A new equation to estimate the glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(5) 1082-1091.

43. Francisco Ribeiro-Mourão, Ana Carvalho Vaz, André Azevedo, Helena Pinto, Marta João Silva, Joana Jardim, et al. Assessment of the renal angina index for the prediction of acute kidney injury in patients admitted to a European pediatric intensive care unit. *Pediatr Nephrol.* 2020 Dec;36(12):3993-4001. doi: 10.1007/s00467-021-05116-6. PMID: 34105013.
44. Jean-Philippe Roy, Catherine Johnson, Bryan Towne, Frank Menke, Samuel Kiger, William Young, et al. Use of height-independent baseline creatinine imputation method with renal angina index. *Pediatr Nephrol.* 2019 Oct;34(10):1777-1784. doi: 10.1007/s00467-019-04294-8. PMID: 31286243; PMCID: PMC6776697.
45. Erin Hessey, Rami Ali, Marc Dorais, Geneviève Morissette, Michael Pizzi, Nikki Rink, et al. Evaluation of height-dependent and height-independent methods of estimating baseline serum creatinine in critically ill children. *Pediatr Nephrol.* 2017 Oct;32(10):1953-1962. doi: 10.1007/s00467-017-3670-z. PMID: 28523356.
46. Beatriz Desanti De Oliveira, Katherine Xu, Tian H Shen, Miriam Callahan, Krzysztof Kiryluk 1, Vivette D D'Agati, et al. Molecular nephrology: types of acute tubular injury. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Oct;15(10):599-612. doi: 10.1038/s41581-019-0184-x. PMID: 31439924; PMCID: PMC7303545.
47. Prasad Devarajan. Acute kidney injury in children: Clinical features, etiology, evaluation, and diagnosis. *UpToDate.* [Online].; 2019. Acceso 2022 de Enero de 21. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-kidney-injury-in-children-clinical-features-etiology-evaluation-and-diagnosis>
48. Erika R O'Neil, Sridevi Devaraj, Lesby Mayorquin, Hannah E Starke, Gregory J Buffone, Laura L Loftis, et al. Defining pediatric community-acquired acute kidney injury: an observational study. *Pediatr Res.* 2020 Feb;87(3):564-568. doi: 10.1038/s41390-019-0577-3. PMID: 31537011.
49. Stefanie W Benoit, Eileen A Ciccia, Prasad Devarajan. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020 Oct;20(10):1019-1026. doi: 10.1080/14737159.2020.1768849. PMID: 32450046; PMCID: PMC7657956.
50. Kamel A Gharaibeh, Abdurrahman M Hamadah, Ziad M El-Zoghby, John C Lieske, Timothy S Larson, Nelson Leung. Predicts Renal Recovery Earlier Than Creatinine Among Patients With Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep.* 2017 Nov 3;3(2):337-342. doi: 10.1016/j.ekir.2017.10.012. PMID: 29725637; PMCID: PMC5932123.
51. Leila C Volpon, Edward K Sugo, Ana P C P Carlotti. Diagnostic and prognostic value of serum cystatin C in critically ill children with acute kidney injury. *Pediatr Crit Care Med.* 2015 Jun;16(5):e125-31. doi: 10.1097/PCC.0000000000000403. PMID: 25838149.
52. Babak Nakhjavan-Shahraki, Mahmoud Yousefifard, Neamatollah Ataei, Masoud Baikpour, Fatemeh Ataei, Behnaz Bazargani, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A

- systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2017 Apr 3;18(1):120. doi: 10.1186/s12882-017-0539-0. PMID: 28372557; PMCID: PMC5379579.
53. Edward Nehus, Ahmad Kaddourah, Michael Bennett, Olivia Pyles, Prasad Devarajan. Subclinical Kidney Injury in Children Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs After Cardiac Surgery. *J Pediatr.* 2017 Oct;189:175-180. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.045. PMID: 28712521; PMCID: PMC5614821.
54. Luís Taddeo Filho, Antonio Jose Grande, Tamy Colonetti, Éverton Simon Possamai Della, Maria Inês da Rosa Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury diagnosis in children: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 2017 Oct;32(10):1979-1988. doi: 10.1007/s00467-017-3704-6. PMID: 28616656.
55. Oded Volovelsky, Tara C Terrell, Hayley Swain, Michael R Bennett, David S Cooper, Stuart L Goldstein. Pre-operative level of FGF23 predicts severe acute kidney injury after heart surgery in children. *Pediatr Nephrol.* 2018 Dec;33(12):2363-2370. doi: 10.1007/s00467-018-4024-1. PMID: 30022312.
56. Rashid Alobaidi, Catherine Morgan, Rajit K Basu, Erin Stenson, Robin Featherstone, Sumit R Majumdar, et al. Association Between Fluid Balance and Outcomes in Critically Ill Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018 Mar 1;172(3):257-268. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540. PMID: 29356810; PMCID: PMC5885847.
57. Rupesh Raina, Sidharth Kumar Sethi, Nikita Wadhvani, Meghana Vemuganti, Vinod Krishnappa, Shyam B Bansal. Fluid Overload in Critically Ill Children. *Front Pediatr.* 2018 Oct 29;6:306. doi: 10.3389/fped.2018.00306. PMID: 30420946; PMCID: PMC6215821.
58. Mark A Perazella. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int.* 2012 Jun;81(12):1172-8. doi: 10.1038/ki.2010.475. PMID: 21124300.
59. Stuart L Goldstein, Theresa Mottes, Kendria Simpson, Cynthia Barclay, Stephen Muething, David B Haslam, et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney Int.* 2016 Jul;90(1):212-21. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.031. PMID: 27217196.
60. David T Selewski, Stuart L Goldstein. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2018 Jan;33(1):13-24. doi: 10.1007/s00467-016-3539-6. PMID: 27900473.
61. Roberto Gordillo, Tania Ahluwalia, Robert Woroniecki. Hyperglycemia and acute kidney injury in critically ill children. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016 Aug 25;9:201-4. doi: 10.2147/IJNRD.S115096. PMID: 27601931; PMCID: PMC5003590.
62. SJ. Stephan. *Complicaciones oncológicas de urgencia.* 8th ed. Urgencias Md, editor. USA: McGraw-Hill/Interamericana ; 2018.
63. Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre, Pamela Montserrat Castro-Gutiérrez, Fabiola Contreras-Ruiz, Perla Colunga-Pedraza, José Carlos Jaime-Pérez, David Gómez-

Almaguer. Spontaneous tumor lysis síndrome. Rev Hematol Mex. 2020; 21 (3) 172-178. http://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i3.4408

64. M.C. Mendoza Sánchez, S. Riesco Riesco, A. González Prieto. Síndrome de Lisis Tumoral. Urgencias Oncológicas.; 2019. p. 65-85. Disponible en: https://cdn.pediatraintegral.es/wp-content/uploads/2019/xxiii02/01/n2-065-080_Mendoza.pdf
65. Richard A Larson, Ching-Hon Pui. Tumor lysis syndrome: Prevention and treatment. [Online].; 2019. Acceso 28 de Enero de 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/tumor-lysis-syndrome-prevention-and-treatment?search=Tumor%20lysis%20syndrome:%20Prevention%20and%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
66. Lara Zafrani, Emmanuel Canet and Michael Darmon. Understanding Tumor Lysis Syndrome. Intensive Care Med. [Online].; 2019. Acceso 13 de Febrero de 2022. Disponible en: doi: 10.1007/s00134-019-05768-x.
67. Run-De Jiang, Wen-Cheng Jian, Nan Jin, Zong-Li Zhang, Tao Li. Tumor Lysis Syndrome: A Serious Complication of Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. Am J Med. 2016 Sep;129(9):e173-6. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.04.019. Epub 2016 May 5. PMID: 27155110.
68. Bruce D Cheson, Sari Heitner Enschede, Elisa Cerri, Monali Desai, Jalaja Potluri, Nicole Lamanna, et al. Tumor Lysis Syndrome in Chronic Lymphocytic Leukemia with Novel Targeted Agents. Oncologist. 2017 Nov;22(11):1283-1291. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0055. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28851760; PMCID: PMC5679833.
69. PM Provencio. Handbook of oncological emergencies. Tumor Lysis Syndrome. Lugano, Suiza: ESMO; 2016. p. 303.
70. Zubirán S Gulias HA. Manual de terapéutica y procedimientos de urgencias. 7th ed. México: McGraw-Hill/Interamericana; 2016.
71. Luisa Galvis, Diego González, Natallie Jurado, Jesús Sánchez. Síndrome de Lisis Tumoral: Revisión de la Literatura. Revista Colombiana de Hematología y Oncología. [Online].; 2016. Acceso 28 de Enero de 2022. Disponible en: https://issuu.com/legissa/docs/revhematologiav3n2_web/11.
72. Eliécer Antonio Cordero Araya, Yelín Choque Núñez, Adrián Hernández Pereira. Síndrome de Lisis Tumoral: Generalidades. 2021 Nov; 5 (5) doi: doi.org/10.34192/cienciaysalud.v5i5.353
73. Victoria Aguilar Banderas, María Angelica Villena Ruíz, Francisco Granada Pacheco, Luis Robles Cabrera, Josefa Andrea Aguilar García. Síndrome de lisis tumoral espontáneo. Revista Española Casos Clínicos Medicina Interna. 2021; 5(2)(65-67). Disponible en: <https://www.reccmi.com/RECCMI/article/view/65-67>
74. Cornett PA, Dea TO. Cáncer. En: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW editores. Diagnóstico clínico y tratamiento 2017 [Internet]. México: McGraw-Hill/Interamericana

Editores; 2018. [Consultado el 28 mayo 2021]. Capítulo 39. Disponible desde: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2197§ionid=174413846>

75. Sarah B Dubbs. Rapid Fire: Tumor Lysis Syndrome. *Emerg Med Clin North Am.* 2018 Aug;36(3):517-525. doi: 10.1016/j.emc.2018.04.003. PMID: 30037438.
76. Joanna Matuszkiewicz-Rowinska, Jolanta Malyszko. Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress. *Kidney Blood Press Res.* 2020;45(5):645-660. doi: 10.1159/000509934. PMID: 32998135.
77. Vincenzo L'Imperio, Mattia Rossi, Afu Abdul, Satyen R Mehta, Aaron C Shaver, Agnes B Fogo. Lymphoma and the Kidney: A Kidney Biopsy Teaching Case. *Kidney Med.* 2020 Aug 8;2(5):663-666. doi: 10.1016/j.xkme.2020.06.011. PMID: 33089144; PMCID: PMC7568066.
78. M.C. Mendoza Sánchez, S. Riesco Riesco, A. González Prieto. Urgencias Oncológicas en Pediatría. *Pediatría Integral.* 2019; 23(2)65-80. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2019-03/urgencias-oncologicas-en-pediatria/#:~:text=Las%20urgencias%20oncol%C3%B3gicas%20son%20entidades,as%C3%AD%20reducir%20la%20morbimortalidad%20asociada.>
79. Ángel Apodaca Cruz; Gregorio Vázquez Islas; Jorge Torres Jiménez; Rafael Cisneros Rodríguez. Urgencias Metabólicas. Manual de Oncología. México: McGraw-Hill/Interamericana; 2016. p. Capítulo 25. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2306§ionid=180362153>
80. Sarah Klemencic, Jack Perkins . Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. *West J Emerg Med.* 2019 Mar;20(2):316-322. doi: 10.5811/westjem.2018.12.37335. PMID: 30881552; PMCID: PMC6404710
81. Atach R, Bacigalup G, Balestracci A, Bambic G, Camerano M, Sosa C, Lavergne M. Síndrome de Lisis Tumoral Agudo. *Revista Pediátrica Elizalde.* 2019; 10(1). Disponible en: https://apelizalde.org/revistas/2019-ARTICULOS/RE_2019_PP_8.pdf
82. X Yu, L Liu, X Nie, J Li, J Zhang, L Zhao, X Wang. The optimal single-dose regimen of rasburicase for management of tumor lysis syndrome in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2017 Feb;42(1):18-26. doi: 10.1111/jcpt.12479. PMID: 27888526.
83. Ali McBride, Steven Trifilio, Nadine Baxter, Tara K Gregory, Scott C Howard . Managing Tumor Lysis Syndrome in the Era of Novel Cancer Therapies. *J Adv Pract Oncol.* 2017 Nov-Dec;8(7):705-720. PMID: 30333933; PMCID: PMC6188097.
84. Vasseur AS Moreau A. Analysis of the British guidelines 2015 for the management of adult tumor lysis syndrome. *Reanimation.* 2017; 26 (1)(285-295).
85. A Dupré, C Mousseaux, A Bouguerba, S Ayed, J Barchazs, M Boukari, et al. Analyse des recommandations britanniques 2015 sur la prévention et la prise en charge du syndrome de lyse tumorale [Analysis of the 2015 British guidelines on the prevention and

management of tumor lysis syndrome]. *Rev Med Interne*. 2017 Jan;38(1):36-43. French. doi: 10.1016/j.revmed.2016.08.021. Erratum in: *Rev Med Interne*. 2017 May;38(5):354. PMID: 27659746.

86. Mitchell S Cairo, Stephen Thompson, Krishna Tangirala, Michael T Eaddy . A Clinical and Economic Comparison of Rasburicase and Allopurinol in the Treatment of Patients With Clinical or Laboratory Tumor Lysis Syndrome. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017 Mar;17(3):173-178. doi: 10.1016/j.clml.2016.11.003. PMID: 27965022.
87. Urshila Durani, Nilay D Shah, Ronald S Go. In-Hospital Outcomes of Tumor Lysis Syndrome: A Population-Based Study Using the National Inpatient Sample. *Oncologist*. 2017 Dec;22(12):1506-1509. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0147. PMID: 28904174; PMCID: PMC5728022.
88. Scott C Howard, Steven Trifilio, Tara K Gregory, Nadine Baxter, Ali McBride . Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review. *Ann Hematol*. 2016 Mar;95(4):563-73. doi: 10.1007/s00277-015-2585-7. PMID: 26758269.
89. Tambaro FP Wierda WG. Tumor lysis syndrome: Definition, pathogenesis, clinical manifestations, etiology and risk factors. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (2)e(168).
90. Ali K Abu-Alfa, Anas Younes. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention, and management. *Am J Kidney Dis*. 2010 May;55(5 Suppl 3):S1-13; quiz S14-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.056. PMID: 20420966.
91. M Criscuolo, L Fianchi, G Dragonetti, L Pagano. Tumor lysis syndrome: review of pathogenesis, risk factors and management of a medical emergency. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(2):197-208. doi: 10.1586/17474086.2016.1127156. PMID: 26629730.
92. Yulistiani, Claudia Tiffany, I Dewa Gede Ugrasena, Mariyatul Qibtiyah. Hydration effect on kidney function and serum electrolyte in children with tumor lysis syndrome (TLS) and risk of TLS. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021 Jun 25;32(4):603-609. doi: 10.1515/jbcpp-2020-0412. PMID: 34214307.
93. Kayla Flood, Jacob Rozmus, Peter Skippen, Douglas G Matsell, Cherry Mammen. Fluid overload and acute kidney injury in children with tumor lysis syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 Dec;68(12):e29255. doi: 10.1002/pbc.29255. PMID: 34302706.
94. Bertrand Coiffier, Nicolas Mounier, Serge Bologna, Christophe Fermé, Hervé Tilly, Anne Sonet, 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 Dec 1;21(23):4402-6. doi: 10.1200/JCO.2003.04.115. PMID: 14581437.
95. Jorge Cortes, Joseph O Moore, Richard T Maziarz, Meir Wetzler, Michael Craig, Jeffrey Matous, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol*.

2010 Sep 20;28(27):4207-13. doi: 10.1200/JCO.2009.26.8896. PMID: 20713865; PMCID: PMC4979236.).

96. Maria A Lopez-Olivo, Gregory Pratt, Shana L Palla, Abdulla Salahudeen. Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013 Sep;62(3):481-92. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.02.378. PMID: 23684124.
97. S C Goldman, J S Holcenberg, J Z Finklestein, R Hutchinson, S Kreissman, F L Johnson, et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood.* 2001 May 15;97(10):2998-3003. doi: 10.1182/blood.v97.10.2998. PMID: 11342423.
98. Imre Rényi, Edit Bárdi, Erzsébet Udvardi, Gábor Kovács, Katalin Bartyik, Pál Kajtár, et al. Prevention and treatment of hyperuricemia with rasburicase in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(1):57-62. doi: 10.1007/BF02893442. PMID: 17387390.
99. V Sánchez Tatay, J D López Castilla, J M Carmona Ponce, J M Pérez Hurtado, E Quiroga Cantero, M Loscertales Abril. Rasburicasa versus alopurinol como tratamiento de la hiperuricemia en el síndrome de lisis tumoral [Rasburicase versus allopurinol in the treatment of hyperuricaemia in tumour lysis syndrome]. *An Pediatr (Barc).* 2010 Feb;72(2):103-10. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.10.011. PMID: 20022572.
100. Rashid Alobaidi, Catherine Morgan, Stuart L Goldstein, Sean M Bagshaw. Population-Based Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Jan;21(1):82-91. doi: 10.1097/PCC.0000000000002128. PMID: 31568261.