NATALIA GARCÍA DEL BUSTO
Servicio de Farmacia.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Síndrome de lisis tumoral secundario a hidroxiurea como tratamiento de leucemia

La hidroxiurea es un antineoplásico indicado en el tratamiento de enfermedades mieloproliferativas, especialemente cuando es necesario un descenso rápido de la leucocitosis, en cáncer de cerviz y en el tratamiento local asociado a radioterapia en tumores epidermoides primarios de cabeza y cuello.

Via de administración
Oral

Indicación
- Enfermedades mieloproliferativas, especialemente cuando es necesario un descenso rápido de la leucocitosis
- Cáncer de cérvix y en el tratamiento local asociado a radioterapia en tumores epidermoides primarios de cabeza y cuello

Efecto adverso observado
- Síndrome de lisis tumoral que da lugar a un aumento de los niveles séricos de ácido úrico, potasio, fosfato y ácido láctico
- También se podría producir hipocalcemia debido al aumento de fosfato

La hidroxiurea actúa inhibiendo la ribonucleótido reductasa, con lo que interfiere el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de los constituyentes esenciales del ADN, sin interferir en la síntesis del ARN o de las proteínas. A dosis altas tiene un efecto citolítico debido, posiblemente, a un mecanismo distinto.

La dosis recomendada en el tratamiento de leucemia es la siguiente:

- Dosis de ataque: 30-60 mg/kg/día.
- Dosis de mantenimiento: 15-30 mg/kg/día.

Recientemente se ha publicado en la revista estadounidense *The Annals of Pharmacotherapy* dos casos de síndrome de lisis tumoral asociados al tratamiento con hidroxiurea. Este síndrome se produce al tratar con quimioterapia tumores de crecimiento rápido, de forma que la destrucción rápida de las células del tumor puede desencadenar la liberación de grandes cantidades de sustancias derivadas de la rotura de los ácidos nucleicos (especialmente, ácido úrico), potasio, fosfato y ácido láctico. También se podría producir hipocalcemia debido al aumento de fosfato.

El aumento de ácido úrico, especialmente si hay acidosis, puede precipitar en los túbulos renales y producir insuficiencia renal, que a su vez empeoraría la hiperpotasemia.

Los casos descritos son dos pacientes mayores de 75 años en tratamiento con dosis altas de hidroxiurea. Uno de los casos informados trata de una mujer de 79 años con leucemia mieloide aguda que inició tratamiento con alopurinol, hidroxiurea 4 g/día (73 mg/kg/día) e hidratación alcalina. Al día siguiente de iniciar el tratamiento presentó hiperpotasemia (6,7 mEq/l), hiperfosfatemia (10,9 mg/dl), hiperuricemia (15 mg/dl) y aumento de los valores séricos de creatinina (2,1 mg/dl). Todos estos parámetros estaban dentro del rango de normalidad 2 h antes del inicio del tratamiento con hidroxiurea.

El otro caso descrito es un varón de 76 años diagnosticado de leucemia mieloide aguda e insuficiencia renal moderada (creatinina sérica: 1,5 mg/dl). Inició tratamiento con alopurinol, hidroxiurea (4 g/4 h) e hidratación alcalina. Después de un total de 12 g, presentó hiperpotasemia (5,8 mEq/l), hiperfosfatemia (9,7 mg/dl) e hiperuricemia (14 mg/dl).

En ambos casos se consiguió revertir las alteraciones producidas tras el tratamiento con hidroxiurea. ■

Bibliografía general

Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de COF, 2003.
Ficha técnica de Hydrea (hidroxiurea). Bristol Myers Squibb.
Monografía de la hydroxyurea. Micromedex Healthcare Series.
Seki JT, et al. Acute tumor lysis syndrome secondary to hydroxyurea in acute myeloid leukemia. Ann Pharmacother 2003;37:675-8.

Acidosis láctica asociada a metformina en dos pacientes con función renal normal

La metformina es un antidiabético oral derivado de la biguanida. Actúa por medio de tres mecanismos: reduce la producción basal de glucosa en el hígado, inhibiendo la gluconeogénesis y la glucogenólisis; incrementa la captación y utilización de glucosa y aumenta la glucólisis anaeróbica, potenciando la formación de ácido láctico; por último, retrasa la absorción intestinal de la glucosa.

Via de administración
Oral

Indicación
Diabetes mellitus tipo 2. Se ha comprobado una reducción de las complicaciones diabéticas en pacientes con sobrepeso tratados con metformina como primera línea después del fracaso con dieta

Efecto adverso observado
Acidosis láctica

La dosis recomendada de la metformina es de 850 mg/8-12 h administrados durante o después de la comidas. Tras varios días de tratamiento, esta dosis debe ajustarse según la glucemia. La dosis máxima es de 3 g/día.

Entre las reacciones adversas descritas para la metformina está la acidosis láctica, aunque con una incidencia menor que el resto de biguanidas (0,03 casos/1.000 pacientes por año). Es una complicación rara pero grave. Los casos registrados de acidosis láctica en pacientes que toman metformina se producen principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica debería reducirse teniendo en cuenta también otros factores de riesgo asociados, como la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática y cualquier situación asociada con hipoxia.

Los hallazgos de laboratorio son: disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato plasmático superiores a 5 mmol/l y un aumento del anión GAP.

Recientemente se han publicado en la revista *The Annals of Pharmacotherapy* dos casos de acidosis láctica asociada a metformina en pacientes con función renal normal.

Uno de los casos es un varón de 82 años de edad diagnosticado de diabetes mellitus 2, con creatinina sérica de 1 mg/dl y aclaración de creatinina de 74 ml/min. Inició tratamiento con metformina a dosis 500 mg/día y a los 3 meses se incrementó hasta 500 mg/12 h.

Un mes más tarde se detectó en un análisis rutinario un valor de bicarbonato sérico de 19 mEq/l y un anión GAP de 21 (normal: 12 ± 2); la concentración sérica de ácido láctico fue de 3,6 mEq/l (lo normal es 0,3-1,3 mEq/l). Ante estos datos se suspendió el tratamiento con metformina y se inició con una sulfonilurea. Al cabo de un mes se normalizó la concentración de ácido láctico (1,3 mEq/l), el bicarbonato (27 mEq/l) y el anión GAP (14).

El otro caso se trata de un varón de 76 años diagnosticado recientemente de diabetes mellitus tipo 1 en tratamiento desde hacía 2 semanas con metformina (1.000 mg/12 h). Su función renal era normal (aclaramiento de creatinina: 78 ml/min, y creatinina sérica: 0,9 mg/dl). Una semana más tarde, coincidiendo con una infección por *Enterococcus* spp. tratada con ciprofloxacino 500 mg/12 h, se produjo un deterioro de la función renal (creatinina sérica: 1,5 mg/dl), una elevación de la concentración de ácido láctico (3,2 mEq/l), un incremento del anión GAP (18) y un bicarbonato de 20 mEq/l.

Ante estos datos se diagnosticó acidosis láctica inducida por metformina. Tras suspender el tratamiento con este antidiabético, la concentración de ácido láctico se normalizó en 3 días. También se normalizaron los valores de bicarbonato y de anión GAP.

Ante una sospecha de acidosis metabólica, se debería suspender la administración de metformina y hospitalizar al paciente inmediatamente. Dado que la metformina se excreta por el riñón, los niveles de creatinina sérica deberían determinarse antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica: al menos anualmente en pacientes con la función renal normal y al menos 2-4 veces al año en pacientes con niveles de creatinina sérica en el límite superior de la normalidad y en ancianos. Debe tenerse precaución especial en situaciones en las que puede alterarse la función renal (p. ej., cuando se inicia un tratamiento antihipertensivo con un diurético y cuando se hace lo propio con un AINE. ■

Bibliografía general

Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de COF, 2003.
Ficha técnica de Dianben (metformina). Laboratorios Boi.
Klan JK, et al. Lactic acidemia associated with metformin. Ann Pharmacother 2003;37:66-9.
Monografía del metformin. Micromedex Healthcare Series.