

Síndrome de lisis tumoral

Autores: R. Gregory Bociek, M.D., y Matthew Lunning, D.O. [Información del autor y afiliaciones](#)

Publicado el 17 de septiembre de 2025

N Engl Med 2025; 393:1104-1116

DOI: 10.1056/NEJMr2300923

VOL. 393 Núm. 11

Derechos de autor © 2025

El síndrome de lisis tumoral es un estado fisiopatológico que ocurre cuando la capacidad del cuerpo para mantener la homeostasis del electrolito ácido úrico se ve abrumada como resultado de la destrucción de células malignas y la consiguiente liberación masiva de contenido celular, incluidos los ácidos nucleicos. Este trastorno se describió por primera vez hace más de 100 años,¹ y sus consecuencias, así como la profilaxis, el tratamiento y el pronóstico, se informaron por primera vez en la década de 1960.² Tan recientemente como en 1975, algunos médicos consideraban que la hiperfosfatemia-hipocalcemia era una complicación previamente no reconocida de la lisis tumoral.³ El desarrollo continuo de terapias antineoplásicas ha hecho que el síndrome de lisis tumoral sea un aspecto menos predecible y cada vez más importante de la atención de los pacientes con cáncer. En este artículo, revisamos la epidemiología y fisiopatología del síndrome de lisis tumoral; factores de riesgo, profilaxis y tratamiento; y la evolución del síndrome que ha coincidido con una lista cada vez mayor de nuevas terapias.

Epidemiología

El síndrome de lisis tumoral **se observa con mayor frecuencia en pacientes con cánceres hematológicos voluminosos y quimiosensibles** (por ejemplo, linfomas altamente proliferativos y leucemias agudas) **que se someten a terapia intensiva de inducción.**⁴⁻⁸ La incidencia notificada del síndrome varía ampliamente (5 a 70%), según la época de notificación, el cáncer subyacente y la definición utilizada.⁴⁻¹¹ El síndrome de lisis tumoral también se ha observado en entornos clínicos menos predecibles. Ha ocurrido como un trastorno espontáneo¹²⁻¹⁴ como manifestación de cáncer oculto,¹⁵ en asociación con glucocorticoides,¹⁶ en pacientes con cánceres tradicionalmente no quimiosensibles,¹⁷ y después de la radioterapia.¹⁸ El síndrome puede existir simultáneamente con linfocitosis hemofagocítica¹⁹ o coagulación intravascular diseminada.²⁰ En contextos clínicos complejos, la presencia del síndrome de lisis tumoral puede confundir las consideraciones diagnósticas, requiere un reconocimiento rápido y puede justificar un tratamiento urgente. Los médicos/enfermeras que atienden a pacientes con un cáncer potencial o comprobado deben comprender el alcance actual de este síndrome. Su aparición puede prolongar la estancia hospitalaria, aumentar los costos de la atención y contribuir a complicaciones clínicamente significativas y exceso de mortalidad.^{7,9} **El reconocimiento temprano podría mejorar potencialmente los resultados clínicos.**

PUNTOS CLAVE

Síndrome de lisis tumoral

- La epidemiología del síndrome de lisis tumoral está evolucionando con la introducción de nuevas terapias.
- La aparición del síndrome de lisis tumoral se ha convertido en un aspecto menos predecible pero cada vez más importante de la atención de los pacientes con cáncer.
- Con la disponibilidad de rasburicasa, la **hiperfosfatemia** ha reemplazado a la hiperuricemia como la principal causa de efectos nefrotóxicos en la lisis tumoral.
- La atención cuidadosa al manejo de líquidos y la prevención de la sobrecarga de volumen puede disminuir el riesgo de muerte hospitalaria.
- En pacientes con leucemias agudas o linfomas de crecimiento rápido, la citorreducción antes del inicio de la terapia de inducción específica de la enfermedad puede reducir la incidencia y la gravedad de la lisis tumoral posterior. Aunque la ocurrencia y la gravedad del síndrome de lisis tumoral pueden anticiparse razonablemente sobre la base del tipo y volumen tumoral, **la intensidad del régimen de inducción y los valores de laboratorio previos al tratamiento y la función renal,^{6,9,10} influyen en la predicción del riesgo**, particularmente con nuevas terapias. Se debe considerar la evaluación y el monitoreo de riesgos en cualquier paciente con cáncer que esté lo suficientemente enfermo como para recibir terapia antineoplásica inicial en el hospital. La literatura está repleta de casos de síndrome de lisis tumoral que ocurren en pacientes para quienes el riesgo se habría considerado insignificante.^{17,18} En tales casos, una evaluación inicial y un seguimiento superficiales podrían haber identificado pacientes en los que el síndrome de lisis tumoral se desarrolló inesperadamente. Los cánceres y terapias más comunes asociados con la lisis tumoral se enumeran en la Tabla 1.

TABLA 1

Table 1. Cancers and Therapies Most Commonly Associated with Tumor Lysis Syndrome.		
Cancer	Therapy	Evidence
Acute myeloid leukemia	Intensive induction chemotherapy (e.g., cytarabine- or anthracycline-based regimens)	Razis et al., ⁵ Mato et al. ⁶
Acute lymphoblastic leukemia or lymphoma	Anthracycline-based induction chemotherapy	Rios-Olais et al. ⁷
Burkitt's lymphoma	Intensive induction therapy (e.g., CODOX-M or IVAC)*	Wössmann et al., ⁴ Barnes et al. ⁸
Advanced-stage, aggressive lymphomas (e.g., diffuse large B-cell lymphoma)	Intensive induction therapy	Calvache et al. ¹¹
Chronic lymphocytic leukemia with nodal masses of ≥10 cm or nodal masses of ≥5 cm and peripheral lymphocytosis (lymphocyte count of ≥25,000/μl)	Venetoclax	Roberts et al., ²¹ AbbVie ²²

* CODOX-M denotes cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and methotrexate, and IVAC ifosfamide, etoposide, and cytarabine.

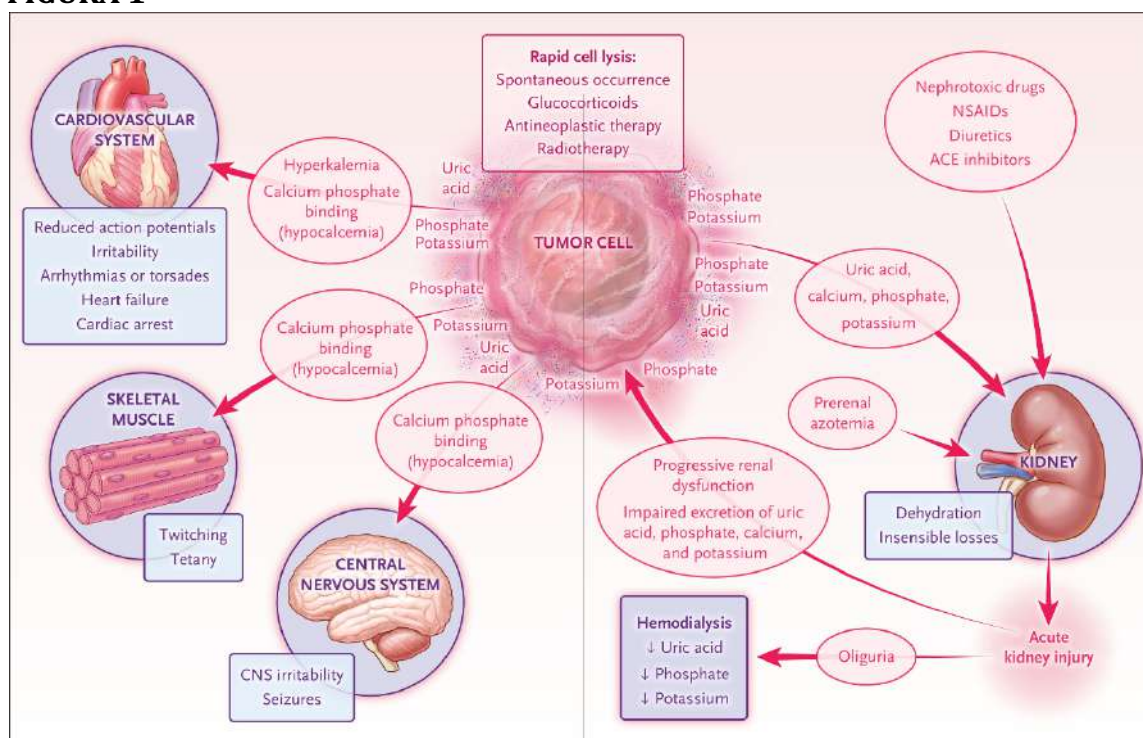
Cánceres y terapias más comúnmente asociados con el síndrome de lisis tumoral.

Patofisiología

Los niveles de electrolitos se mantienen dentro de rangos muy estrechos para permitir la ejecución segura de procesos fisiológicos críticos, como la regulación de la insulina, la secreción de hormonas y la propagación de potenciales de acción a través de las fibras musculares y los tejidos conductores. Las fluctuaciones normales se corrigen rápidamente mediante mecanismos homeostáticos compensatorios (principalmente

renales). En pacientes que reciben terapia antineoplásica, la lisis celular moderada puede causar alteraciones metabólicas transitorias que no tienen consecuencias fisiológicas importantes. Sin embargo, *la lisis tumoral rápida y extensa puede tener consecuencias fisiológicas agudas y graves*, que en casos extremos pueden ser letales (Figura 1). **El aumento del riesgo de muerte por síndrome de lisis tumoral se debe principalmente a complicaciones cardíacas asociadas con hiperpotasemia aguda grave e hipocalcemia**, particularmente en pacientes con afecciones coexistentes.²³

FIGURA 1



Fisiopatología del síndrome de lisis tumoral.

La lesión renal aguda asociada con el síndrome de lisis tumoral es compleja, multifactorial y no se comprende completamente. Es principalmente una consecuencia de los efectos directos de la hiperuricemia y la hiperfosfatemia.^{24,25} La disfunción renal basal o azotemia prerrenal y el uso de medicamentos nefrotóxicos aumentan el riesgo de lesión renal aguda. El ácido úrico es poco soluble en plasma, y el grado de hiperuricemia es un predictor de lesión renal aguda y síndrome de lisis tumoral en el contexto del cáncer.^{6,26} Históricamente, se consideraba que la lesión renal era el resultado de cristales de ácido úrico que precipitan y obstruyen los túbulos renales. Sin embargo, en modelos animales, los mecanismos dependientes de cristales son insuficientes para explicar la aparición de lesión renal aguda.²⁷ Además, aunque los niveles de ácido úrico en pacientes con cáncer tienen una asociación casi lineal con los niveles de creatinina, la rápida asociación cinética entre una reducción en los niveles de ácido úrico y una reducción en los niveles de creatinina sugiere que *la deposición de ácido úrico no es la principal causa directa de lesión renal aguda.*²⁵

Pueden ser importantes mecanismos complejos e indirectos independientes de cristales adicionales. Los niveles de histonas extracelulares aumentan notablemente durante la lisis tumoral, y el aumento se asocia con la gravedad de la lesión renal aguda.²⁷ El ácido úrico soluble puede regular al alza las citocinas proinflamatorias (por ejemplo, la molécula de adhesión intracelular 1), lo que conduce a la activación de la inmunidad

innata a través del receptor tipo Toll 4.²⁸ La xantina es menos soluble que el ácido úrico, pero se han observado cristales de xantina potencialmente nefrotóxicos en la orina de pacientes con síndrome de lisis tumoral.²⁹

La hiperfosfatemia contribuye a la lesión renal directamente, así como indirectamente al unirse al calcio ionizado, lo que causa hipocalcemia aguda y depósito de fosfato de calcio en los túbulos renales. **La hipocalcemia puede conferir una predisposición a la tetania, convulsiones y arritmias (probablemente a través de la prolongación de los intervalos QT, lo que conduce a torsades de pointes).**^{30,31} Los pacientes hospitalizados con síndrome de lisis tumoral y afecciones coexistentes tienen un mayor riesgo de arritmias y muerte hospitalaria.²³ La lesión renal aguda en pacientes críticos se asocia con un mayor riesgo de complicaciones, mortalidad y complejidad de la atención.^{32,33} Prevenir o minimizar los efectos de la lesión renal aguda en esta población de pacientes podría reducir los costos de la atención y mejorar los resultados tanto hospitalarios como a largo plazo.

Los criterios diagnósticos clínicos y de laboratorio para el síndrome de lisis tumoral fueron propuestos por Cairo y Bishop en 2004,³⁴ con modificaciones posteriores propuestas por Howard et al. (Tabla 2).³⁵ Los criterios Cairo-Bishop (Tabla 3)³⁴ o los Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer³⁶ se pueden utilizar para calificar la gravedad de la lisis tumoral, así como los resultados clínicos y de laboratorio individuales.

TABLA 2

Table 2. Diagnostic Criteria for Tumor Lysis Syndrome.*	
Laboratory Criteria	Clinical Criteria
Uric acid level of ≥ 8.0 mg/dl (476 $\mu\text{mol/liter}$) in adults or above the ULN in children or a 25% increase from baseline	Acute kidney injury defined by a creatinine level ≥ 1.5 times the ULN, an increase in the creatinine level of ≥ 0.3 mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/liter}$), or urine output of <0.5 ml/kg/hr for 6 hr or more
Inorganic phosphorus level of ≥ 4.5 mg/dl (1.5 mmol/liter) in adults or ≥ 6.5 mg/dl (2.1 mmol/liter) in children or a 25% increase from baseline	Cardiac dysrhythmia or sudden death probably or definitely caused by hyperphosphatemia
Potassium level of ≥ 6.0 mmol/liter	Cardiac dysrhythmia or sudden death probably or definitely caused by hyperkalemia
Corrected calcium level of <7.0 mg/dl (1.75 mmol/liter) or ionized calcium level of <4.5 mg/dl (1.12 mmol/liter) [†]	Cardiac dysrhythmia, sudden death, seizure, neuromuscular irritability, hypotension, or heart failure probably or definitely caused by hypocalcemia

* The diagnostic criteria assume maintenance of adequate hydration and administration of one or more hypouricemic agents. At least two laboratory criteria and one clinical criterion must be met during a 24-hour period within 3 days before or 7 days after treatment. ULN denotes upper limit of the normal range.

[†] The formula for corrected calcium is as follows: serum calcium + $[0.8 \times (\text{normal albumin level} - \text{patient albumin level})]$.

Criterios diagnósticos para el síndrome de lisis tumoral.

TABLA 3

Table 3. Cairo–Bishop Grading Classification of Tumor Lysis Syndrome. ^a						
Clinical or Laboratory Finding	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	Grade V
Laboratory criteria for tumor lysis syndrome	Absent	Present	Present	Present	Present	Present
Creatinine	<1.5 times the ULN	1.5 times the ULN	>1.5–3.0 times the ULN	>3.0 to 6.0 times the ULN	>6.0 times the ULN	NA†
Cardiac arrhythmia	None	Intervention not indicated	Nonurgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled or controlled with a device (e.g., defibrillator)	Life-threatening (e.g., arrhythmia associated with heart failure, hypotension, syncope, or shock)	NA†
Seizure	None	None	One brief generalized seizure, one or more seizures well controlled by anticonvulsants, or infrequent focal motor seizures not interfering with activities of daily living	Seizure with altered consciousness or seizure disorder with breakthrough generalized seizures despite medical intervention	Seizures of any kind that are prolonged, repetitive, or difficult to control (e.g., status epilepticus or intractable epilepsy)	NA†

^a Elements of tumor lysis syndrome can also be graded with appropriate clinical Common Terminology Criteria for Adverse Events terms for clinical trials or institutional data collection.

† Grade V is fatal; NA denotes not applicable.

Clasificación de clasificación de Cairo-Bishop del síndrome de lisis tumoral

Profilaxis y tratamiento

Los objetivos de la profilaxis y el tratamiento del síndrome de lisis tumoral son prevenir o minimizar las alteraciones electrolíticas graves o potencialmente mortales y la lesión renal aguda mientras se mantiene el volumen extracelular. Consideramos varios pasos esenciales relacionados para alcanzar estos objetivos.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

El desarrollo de una estrategia basada en el riesgo para la profilaxis y el monitoreo puede ayudar a facilitar la detección temprana de la lisis tumoral. En la Tabla 1 se enumeran los cánceres y las terapias asociadas con el riesgo más alto, pero la predicción del riesgo puede ser sutil y, a veces, engañosa. Por ejemplo, se han notificado casos individuales de síndrome de lisis tumoral o series pequeñas de casos con el uso de terapia citotóxica y varias clases de terapias dirigidas en pacientes con tumores considerados de riesgo inherentemente bajo (Tabla S1 en el [Apéndice complementario](#), disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org).^{17,18,37–43} Los sustitutos de una carga tumoral alta (hiperuricemia, leucocitosis y concentraciones elevadas de lactato deshidrogenasa) y la edad avanzada han sido predictores independientes de riesgo.⁶ Sin embargo, los tumores tradicionalmente de riesgo alto tratados con regímenes actuales (por ejemplo, el linfoma de Burkitt tratado con un régimen de infusión de dosis ajustada y la leucemia mieloide aguda tratada con un agente hipometilante y venetoclax) parecen tener un riesgo más bajo de lisis tumoral que los tratados con regímenes históricamente más intensivos.^{44,45} La introducción frecuente de terapias dirigidas también ha cambiado el panorama de riesgos. Los pacientes hospitalizados con una carga tumoral clínicamente significativa y trastornos coexistentes requieren cierta vigilancia (con evaluaciones de laboratorio apropiadas al inicio y después del tratamiento), incluso en el caso de cánceres inherentemente de bajo riesgo. La aparición de azotemia prerrenal leve e hiperpotasemia relacionada puede ser un signo de lisis tumoral preexistente, espontánea o inducida por glucocorticoides no reconocida en un paciente con un cáncer oculto o clínicamente aparente pero no tratado.

PROFILAXIS

Evaluación y preparación de la línea de base

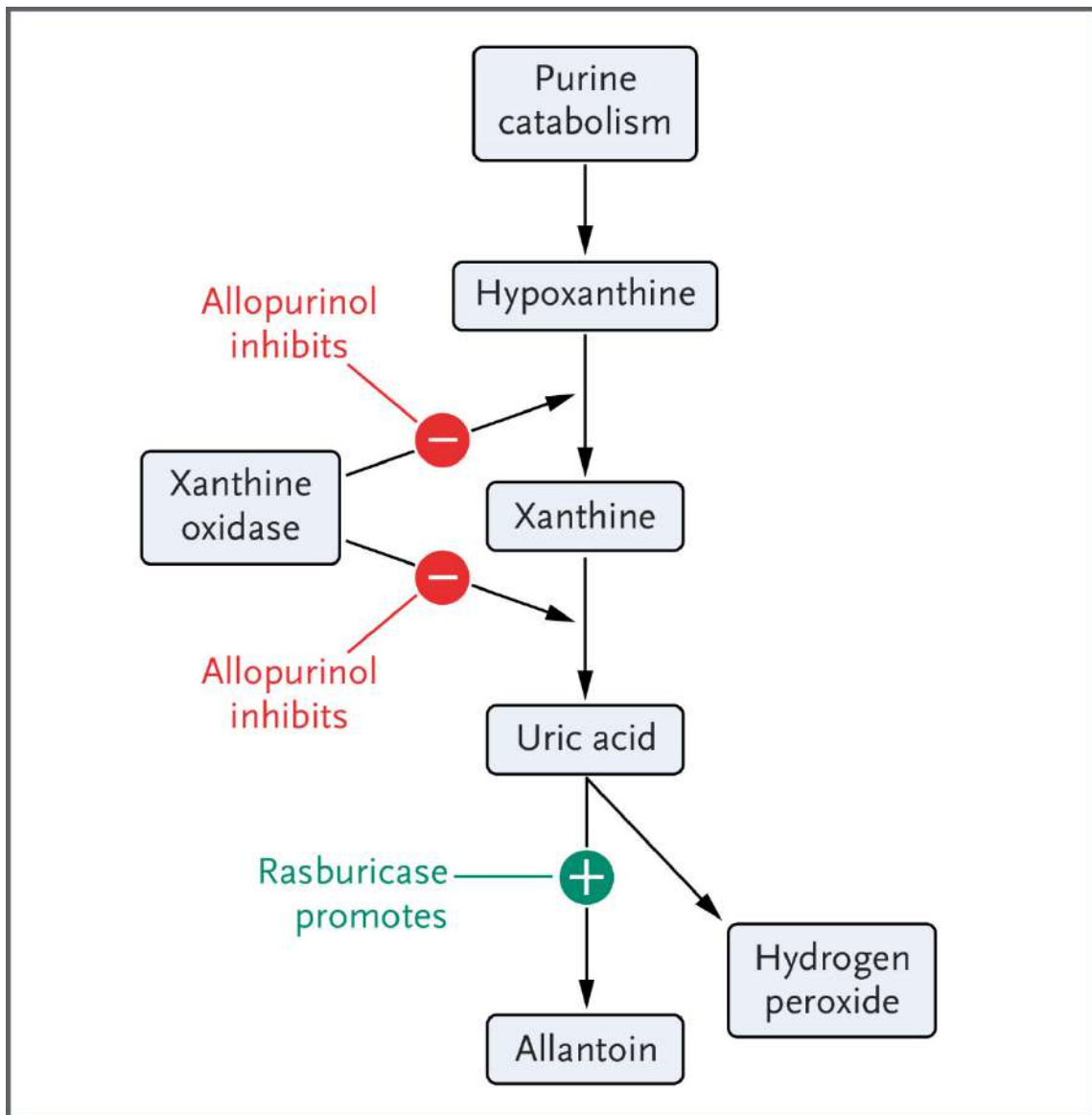
La preparación para la terapia de inducción requiere una *medición inicial de las concentraciones de ácido úrico, potasio y fósforo y la función renal (además de las concentraciones de lactato deshidrogenasa en pacientes con cánceres hematológicos o tumores de células germinativas)*. Se deben revisar los medicamentos actuales y futuros previstos con el potencial de causar o exacerbar la lesión renal aguda (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina, ciertos antibióticos y, potencialmente, materiales de contraste radiográfico). Cuando sea posible, se debe considerar si estos agentes se pueden suspender o si se pueden sustituir agentes alternativos durante el período de riesgo anticipado, particularmente en pacientes con disfunción renal al inicio del estudio. Es necesario reconocer las posibles interacciones farmacológicas (por

ejemplo, el efecto de los agentes antimicóticos azoles en la vida media del venetoclax), con ajustes apropiados de la dosis o monitoreo de los efectos tóxicos. [Artículo 46](#)

Profilaxis del ácido úrico

La destrucción celular libera ácidos nucleicos de purina, que se metabolizan a hipoxantina y xantina y posteriormente a ácido úrico ([Figura 2](#)). *El alopurinol y el febuxostat son inhibidores de la xantina oxidasa que reducen los niveles plasmáticos de ácido úrico al inhibir la producción.* Dos ensayos aleatorizados que compararon alopurinol y febuxostat no mostraron superioridad de ninguno de los agentes.^{[47,48](#)} Sobre la base del costo y la familiaridad, el alopurinol es el agente oral inicial preferido, y el febuxostat generalmente se reserva para pacientes con hipersensibilidad al alopurinol. Se recomiendan reducciones de dosis para ambos agentes en pacientes con depuración de creatinina reducida. El uso de inhibidores de la xantina oxidasa rara vez se ha asociado con nefropatía por cristales de xantina.^{[49](#)} Para los pacientes ambulatorios con cánceres hematológicos de bajo riesgo, las pruebas de laboratorio para la lisis tumoral se realizan al inicio y el alopurinol se administra durante 7 a 10 días. Las pruebas de lisis tumoral a menudo se repiten de 24 a 48 horas después del inicio del primer ciclo de terapia, y los pacientes son monitoreados para detectar anomalías metabólicas leves; El monitoreo continúa hasta que se resuelvan tales anomalías.

FIGURA 2



Vía del metabolismo de las purinas.

El ácido úrico oxidasa convierte enzimáticamente el ácido úrico en un metabolito más soluble (alantoína), pero es funcionalmente inactivo en humanos. La *rasburicasa* es un urato oxidasa recombinante que disminuye los niveles de ácido úrico más rápidamente que los inhibidores de la xantina oxidasa⁵⁰ pero sin una clara reducción del riesgo de complicaciones renales en el contexto de la profilaxis o el tratamiento de la lisis tumoral. La rasburicasa se asocia con hipersensibilidad o reacciones anafilácticas en aproximadamente el 1% de los pacientes, y se han medido anticuerpos neutralizantes en hasta el 18% de las personas que estuvieron expuestas previamente a la rasburicasa.⁵¹ Aunque la dosis recomendada en la etiqueta para la rasburicasa se basa en el peso (0,2 mg por kilogramo de peso corporal, administrado diariamente durante un máximo de 5 días), amplios datos prospectivos han demostrado que una dosis única de 1,5 a 7,5 mg anula la hiperuricemia dentro de las 24 a 36 horas en la mayoría de las personas.⁵²⁻⁵⁶ Se pueden considerar dosis adicionales según sea necesario.⁵⁴ La rasburicasa permanece activa ex vivo, y las muestras de ácido úrico deben recolectarse en tubos heparinizados preenfriados, transportarse en agua helada y analizarse dentro de las 4 horas para evitar valores falsamente bajos.⁵¹

La profilaxis con rasburicasa se considera para pacientes con tumores altamente proliferativos (por ejemplo, leucemia mieloide aguda con un recuento de glóbulos blancos de >50,000 por microlitro, leucemia linfoblástica aguda con un recuento de glóbulos blancos de >100,000 por microlitro, linfoma de Burkitt y linfomas de células B o T de alto grado) más un nivel basal de ácido úrico que exceda los 8 mg por decilitro (476 μmol por litro) y un nivel de creatinina superior a 1.5 veces el nivel basal o el límite superior de el rango normal. La profilaxis con rasburicasa también es una consideración para los pacientes en los que la administración de volúmenes de líquidos más altos puede ser un desafío (p. ej., aquellos con insuficiencia cardíaca preexistente o enfermedad renal crónica).

La rasburicasa produce peróxido de hidrógeno como subproducto de su actividad (Figura 2), lo que crea una fuente de estrés oxidativo. Este subproducto podría causar anemia hemolítica, metahemoglobinemia o ambas en personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Por lo tanto, la rasburicasa está contraindicada en pacientes con deficiencia conocida de G6PD. La metahemoglobinemia o anemia hemolítica asociada suele ser leve, pero ha sido grave después de una dosis única.⁵⁷ El azul de metileno se puede administrar para la metahemoglobinemia, ya que cataliza la reacción que reduce la metahemoglobina a hemoglobina. Sin embargo, la administración de azul de metileno en pacientes con deficiencia de G6PD podría teóricamente exacerbar el proceso o conducir a la hemólisis al aumentar el estrés oxidativo en los glóbulos rojos.⁵⁸

Las terapias alternativas incluyen dextrosa y ácido ascórbico.⁵⁹ El uso de exanguinotransfusiones se ha informado en este contexto.⁶⁰ Las personas con alto riesgo de deficiencia de G6PD (p. ej., personas de ascendencia mediterránea o africana) deben ser examinadas antes de la administración. La medición de los niveles de G6PD durante un episodio agudo de hemólisis o metahemoglobinemia puede conducir a resultados falsamente bajos.

Una dosis única de 3 mg de rasburicasa para pacientes de riesgo alto a menudo es suficiente como profilaxis contra la lisis tumoral, con dosis adicionales según esté clínicamente indicado.⁶¹ El manejo de electrolitos se analiza a continuación.

Gestión de fluidos

Los pacientes con cáncer recién diagnosticado o recidivante pueden tener una predisposición a la azotemia prerrenal debido a la ingesta oral deficiente, el aumento de

las pérdidas de líquidos gastrointestinales o insensibles y la reducción del gasto cardíaco inducida por el estrés o el volumen circulante ineficaz debido a la sepsis. La azotemia junto con medicamentos nefrotóxicos puede provocar lesión renal aguda en pacientes susceptibles. El cálculo de la excreción fraccional de sodio puede ayudar a estimar la extensión de la azotemia prerrenal en pacientes con función renal relativamente normal que no reciben diuréticos.⁶²

El manejo juicioso de los líquidos y la presión arterial incluye el reemplazo de las pérdidas de líquidos insensibles y gastrointestinales y el mantenimiento de una diuresis adecuada para minimizar los efectos nefrotóxicos de los productos de la lisis tumoral. La administración de líquidos intravenosos comienza de 24 a 48 horas antes del inicio de la terapia para corregir cualquier depleción de volumen y establecer la capacidad del paciente para recibir líquidos intravenosos y mantener una diuresis adecuada, con o sin diuréticos. Aunque faltan datos prospectivos de alta calidad, una recomendación común es administrar de 1 a 3 litros de líquidos (generalmente solución salina al 0,9%) por metro cuadrado de superficie corporal por día para mantener una producción de orina de 2 ml por kilogramo por hora, particularmente durante las primeras 24 a 72 horas después del inicio de la terapia sistémica. cuando el riesgo de lisis tumoral es mayor. Una de las primeras manifestaciones clínicas de la lesión renal aguda puede ser la oliguria y, por lo tanto, es importante una monitorización precisa de la diuresis para prevenir la sobrecarga de volumen y señalar la necesidad de un tratamiento renal o de líquidos más intensivo.

La aparición de *sobrecarga hídrica* en pacientes con síndrome de lisis tumoral se ha asociado con una mayor probabilidad de hipoxemia, *edema pulmonar*, ingreso en una unidad de cuidados intensivos e indicaciones de terapia renal sustitutiva en niños⁶³ así como con un mayor riesgo de muerte entre adultos con leucemia mieloide aguda recién diagnosticada.⁶⁴ En escenarios de menor riesgo y entornos ambulatorios, se proporcionan de 1 a 2 litros de líquidos intravenosos en el momento de la terapia inicial, y se indica a los pacientes que mantengan una ingesta diaria de líquidos orales de 2 a 3 litros durante los siguientes 5 a 7 días.

Históricamente se pensaba que la alcalinización mejoraba la solubilidad del ácido úrico y reducía la deposición de cristales renales, pero con un tratamiento eficaz de la hiperuricemia, ya no se recomienda la alcalinización. Inhibe la excreción de fósforo y puede exacerbar la hiperfosfatemia, lo que aumenta el riesgo de precipitación renal de fosfato de calcio o hipocalcemia aumentada con el consiguiente riesgo de tetania, convulsiones o arritmias. Los cristales de orina (ácido úrico o fosfato de calcio) parecen ser muy poco comunes en pacientes tratados de acuerdo con los algoritmos actuales para el tratamiento de la lisis tumoral.²⁷

Consideraciones preventivas adicionales antes de la terapia específica de la enfermedad

Los pacientes con leucemias agudas recién diagnosticadas a menudo presentan hiperleucocitosis y leucostasis clínica (sintomática), que se ha asociado con un aumento del riesgo de lisis tumoral y resultados precarios a corto plazo en pacientes con leucemia mieloide aguda.^{65,66} La leucoféresis, la hidroxiurea y la quimioterapia de baja intensidad a menudo se citan como estrategias para la citorreducción de la carga de la enfermedad antes de la terapia de inducción, particularmente para pacientes con leucostasis. Sin embargo, no se ha establecido claramente el efecto de estas medidas iniciales o auxiliares para mitigar la lisis tumoral y mejorar los resultados posteriores al alta.⁶⁵⁻⁷⁰ La Sociedad Americana de Aféresis recomienda considerar la leucoféresis en pacientes con leucostasis, y se recomienda la citorreducción profiláctica en aquellos con leucemias

mieloides y linfoides agudas.⁷¹ La colocación de catéteres de aféresis conlleva un riesgo concomitante de sangrado en pacientes que tienen trombocitopenia o coagulopatías basales. El principio rector para el manejo de la leucemia aguda recién diagnosticada o recidivante con hiperleucocitosis es reducir el recuento de glóbulos blancos de manera urgente y segura e iniciar la terapia de inducción de remisión específica de la enfermedad lo más rápido posible.

Los glucocorticoides pueden conducir a una rápida lisis tumoral en pacientes con linfomas.¹⁶ Teóricamente, el uso de glucocorticoides de "prefase" podría mitigar suavemente la gravedad de la lisis tumoral posterior, dado que este tratamiento de prefase es una terapia de baja intensidad y se asocia con una disminución en el nivel sérico de lactato deshidrogenasa, que es un sustituto de la carga tumoral y un predictor de lisis tumoral.^{6,72} A pesar de la falta de datos directos que respalden una reducción en el riesgo o la gravedad del síndrome de lisis tumoral posterior, para los pacientes con un alto volumen tumoral o un estado funcional deficiente, los glucocorticoides de prefase a menudo se administran mientras se completa la estadificación y se finaliza un plan de tratamiento inicial. Los glucocorticoides en prefase pueden mejorar la hiperbilirrubinemia en pacientes con compromiso hepático con linfoma, lo que permite la administración posterior de terapia de inducción de dosis completa. Este enfoque se ha asociado con mejoras en el estado funcional y una menor incidencia de neutropenia grave y neutropenia febril en el primer ciclo.⁷² En un estudio retrospectivo de leucemia linfoblástica aguda pediátrica, los glucocorticoides en prefase se asociaron con una reducción del 88% en el riesgo de síndrome de lisis tumoral.⁷³

No se observó que retrasar la administración de *rituximab* afecte los resultados en al menos un ensayo aleatorizado con pacientes de linfoma difuso de células B grandes.⁷⁴ Diferir la administración de *rituximab* durante unos días a una semana después de iniciar la quimioterapia puede reducir el riesgo de lisis tumoral y reacciones relacionadas con la infusión.

Los pacientes con cáncer *a menudo tienen afecciones cardiorrenales coexistentes* relacionadas con la enfermedad o la edad, lo que puede hacer que las complicaciones como las arritmias sean más probables en presencia del síndrome de lisis tumoral.²³ En pacientes con lisis tumoral de riesgo muy alto, se consulta a un nefrólogo para establecer un plan de atención antes de comenzar la terapia de inducción. En casos raros que involucran enfermedad renal crónica en etapa avanzada y un alto riesgo de lisis tumoral, se puede colocar un catéter de diálisis de forma preventiva antes del inicio de la terapia específica de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LA LISIS TUMORAL ESTABLECIDA

El monitoreo de las tendencias en los valores de laboratorio durante la hidratación inicial puede ayudar a predecir el desarrollo y la gravedad de la lisis tumoral posterior. Dependiendo de los valores basales y del riesgo de lisis tumoral, las pruebas de laboratorio pueden controlarse cada 6 a 12 horas durante el período de mayor riesgo (las primeras 24 a 72 horas después del inicio de la terapia). La frecuencia de estas mediciones se ajusta posteriormente en función del grado de alteración metabólica o electrolítica, y la monitorización de laboratorio se elimina a medida que se resuelven las anomalías metabólicas. Con la disponibilidad de rasburicasa, la lesión renal aguda en pacientes con síndrome de lisis tumoral es causada con mayor frecuencia por hiperfosfatemia que por hiperuricemia. Los pacientes en los que se desarrollan anomalías metabólicas agudas a partir de la lisis tumoral establecida deben ser monitoreados con telemetría continua y electrocardiogramas periódicos hasta que se resuelvan las anomalías.

La hiperpotasemia y la hiperfosfatemia se controlan mediante la redistribución o eliminación de potasio y fosfato. La hiperpotasemia puede requerir un tratamiento urgente para prevenir arritmias cardíacas o la muerte. La corrección rápida es de mayor urgencia en pacientes con niveles de potasio superiores a 6,5 mmol por litro y en aquellos con síntomas (p. ej., debilidad muscular) o signos cardíacos (p. ej., cambios electrocardiográficos o arritmias). **Los cambios electrocardiográficos son relativamente específicos para predecir eventos adversos** en pacientes con hiperpotasemia, particularmente la aparición de intervalos PR o QRS prolongados, bradicardia y ritmos de unión.⁷⁵ La aparición de ondas T altas y máximas en un paciente con hiperpotasemia justifica una intervención inmediata, pero puede ser un hallazgo temprano que es menos probable que se asocie con un evento cardíaco adverso.^{[Artículo 75](#)}

El tratamiento de la *hiperpotasemia* aguda incluye la administración de calcio intravenoso (para antagonizar los efectos del potasio en las membranas celulares) y terapias para redistribuir preferentemente el potasio a las células (p. ej., insulina con glucosa o beta-agonistas como el albuterol). Los diuréticos de asa pueden aumentar la excreción renal de potasio en pacientes con función renal normal o levemente deteriorada. Los intercambiadores catiónicos (por ejemplo, ciclosilicato de circonio sódico) se unen al potasio en el tracto gastrointestinal, lo que facilita la eliminación. La terapia de reemplazo renal continua para la hiperpotasemia puede ser insuficiente en situaciones extremas. En estos casos, la adición o sustitución de hemodiálisis intermitente puede restaurar los equilibrios electrolíticos más rápidamente que la terapia de reemplazo renal continua debido a las tasas de flujo más rápidas y los dializadores más grandes.^{[76,77](#)}

La *hiperfosfatemia* puede ser el mejor predictor de lesión renal aguda en pacientes con lisis tumoral establecida. En un estudio, se predijo la aparición de lesión renal aguda con una especificidad del 84% con un valor de corte de fósforo de 6,6 mg por decilitro (2,1 mmol por litro).²⁴ La hiperfosfatemia puede conducir a una nefropatía aguda por fosfato de calcio. La administración agresiva de solución salina intravenosa con diuresis puede aumentar la excreción de fósforo. En un estudio pediátrico retrospectivo, se observó que los quelantes de fosfato orales (que reducen la absorción gastrointestinal) disminuyeron los niveles de fósforo, aumentaron los niveles de calcio y disminuyeron el producto de calcio y fósforo.⁷⁸ La diálisis se considera con mayor frecuencia en pacientes con hiperfosfatemia clínicamente significativa, hipocalcemia sintomática y lesión renal aguda. Se prefieren los métodos continuos de diálisis en estos pacientes porque la eficacia de la eliminación de fósforo depende del tiempo. La diálisis continua también ayuda a prevenir la hiperfosfatemia de rebote, que puede ocurrir después de la hemodiálisis intermitente.

La hiperuricemia progresiva o recurrente es poco común en pacientes que reciben profilaxis con rasburicasa. En pacientes de bajo riesgo que reciben alopurinol como profilaxis y posteriormente tienen hiperuricemia por lisis tumoral establecida, los niveles de ácido úrico generalmente se normalizan rápidamente después de una dosis única de rasburicasa.

CONSIDERACIONES ESPECIALES DE GESTIÓN

Venetoclax

Venetoclax, actualmente el único inhibidor del linfoma de células B 2 aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), merece un énfasis especial en el tratamiento del síndrome de lisis tumoral. En un ensayo de fase temprana, la administración de dosis altas de venetoclax en pacientes con leucemia linfocítica crónica

(LLC) condujo al síndrome de lisis tumoral en 18 % de los participantes (uno de los cuales murió) durante el aumento de la dosis.²¹ Este hallazgo condujo al desarrollo de un programa de dosificación escalonado para pacientes con LLC, con orientación específica para la evaluación del riesgo de lisis tumoral, así como para el manejo y la monitorización, sobre la base de la carga tumoral, el recuento de linfocitos en sangre periférica y la función renal basal.²² Se recomienda la hospitalización para la administración de la primera dosis en cada uno de los dos primeros niveles de dosis para pacientes con mayor riesgo y aquellos con riesgo intermedio que tienen un aclaramiento estimado de creatinina de menos de 80 ml por minuto. Con el uso del programa de aumento, la estratificación del riesgo y las medidas profilácticas apropiadas, se notificaron pruebas de laboratorio de lisis tumoral en 3 % de los aumentos de dosis ambulatorios y 15 % de los aumentos de dosis en pacientes hospitalizados, sin signos clínicos de lisis tumoral.⁷⁹

Para los pacientes con disfunción renal preexistente, venetoclax se ha administrado de forma segura después de la citorreducción inicial con quimioterapia o inmunoterapia.⁸⁰ La incorporación de una estrategia citorreductora inicial con agentes de riesgo bajo (por ejemplo, inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton) en muchos regímenes combinados utilizados en el tratamiento actual de la LLC ha llevado a una reducción en la importancia de la hospitalización en el momento del inicio del venetoclax.⁸¹

También se ha observado síndrome de lisis tumoral con la *administración combinada de venetoclax y agentes hipometilantes o dosis bajas de citarabina* durante la terapia de inducción para la leucemia mielógena aguda⁴⁵ y para el linfoma de células del manto, lo que ha llevado a revisiones recomendadas en el aumento de la dosis.⁸²

Evaluación de factores de confusión de pseudohiperpotasemia

En pacientes con cánceres linfoides y leucocitosis extrema (por ejemplo, >100 000 leucocitos por microlitro), se puede observar el artefacto de laboratorio de pseudohiperpotasemia. La pseudohiperpotasemia, que se observa con mayor frecuencia en pacientes con LLC, probablemente sea el resultado de la lisis ex vivo de células tumorales frágiles o senescentes debido al estrés mecánico de la recolección en un tubo de vacío, la agitación del tubo durante el transporte o el análisis de suero o plasma después del estrés celular asociado con la centrifugación de la muestra. *Es importante poder distinguir la pseudohiperpotasemia de la hiperpotasemia* que puede resultar del síndrome de lisis tumoral, porque el tratamiento de la pseudohiperpotasemia teóricamente podría conducir a una hipopotasemia iatrogénica. La hiperpotasemia aislada en ausencia de hiperfosfatemia, hiperuricemia o ambas después del inicio de la terapia debe proporcionar una seguridad razonable de que no se está produciendo lisis tumoral, pero es posible que se requiera un electrocardiograma para aclarar el cuadro clínico. La pseudohiperpotasemia se puede prevenir con el uso de técnicas específicas de flebotomía (p. ej., extraer sangre sin apretar repetidamente el puño o usar un torniquete y aspirar sangre suavemente con una jeringa en lugar de con un tubo de vacío), técnicas específicas de recolección de muestras (p. ej., uso de tubos heparinizados), un tiempo de análisis más corto (p. ej., analizar la muestra con urgencia o extraer una muestra en el punto de atención), evitar la centrifugación (p. ej., analizar una muestra de sangre completa con un analizador de gases en sangre) y evitar traumatismos posteriores a la recolección de la muestra (p. ej., evitar el uso de transportadores de tubos automatizados).

Terapias adicionales nuevas o dirigidas

El tratamiento del síndrome de lisis tumoral puede ser un desafío en pacientes con mieloma múltiple debido a la disfunción renal clínicamente significativa al inicio del estudio. Bortezomib, daratumumab, anticuerpos biespecíficos y terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos se han asociado con el síndrome de lisis tumoral en estudios retrospectivos y de farmacovigilancia⁸³⁻⁸⁵, particularmente en regímenes combinados. Los inhibidores de puntos de control inmunitario se asocian con poca frecuencia con el síndrome de lisis tumoral; sin embargo, se han notificado más de 150 casos asociados con inhibidores de puntos de control inmunitario al Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA, y el síndrome ha llevado a la hospitalización (en el 29% de los casos), complicaciones potencialmente mortales (en el 5%) o la muerte (en el 44%).⁴³ Los fármacos utilizados en los casos notificados incluyeron inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1, el ligando de muerte programada 1 y el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; los odds ratios sugieren un riesgo más alto con el uso de dos tipos de fármacos en combinación, con mayor frecuencia en pacientes con cánceres de pulmón o tímicos.

Conclusiones

El alcance del síndrome de lisis tumoral ha cambiado considerablemente en las últimas dos décadas. Los cánceres históricamente de riesgo alto a menudo se tratan con regímenes de inducción de menor intensidad en la actualidad, lo que puede mitigar la incidencia y la gravedad de la lisis tumoral. El tratamiento citorreductor intensivo de la hiperleucocitosis en pacientes con leucemia mielógena aguda también puede reducir el riesgo, en comparación con el de décadas anteriores. Sin embargo, *la introducción de terapias dirigidas, en particular venetoclax en pacientes con LLC, ha hecho que la lisis tumoral sea relativamente más común entre los pacientes con tumores tradicionalmente de riesgo bajo*. Los registros de salud electrónicos, que proporcionan información de laboratorio y de apoyo prácticamente instantánea, se pueden utilizar para discernir tendencias a lo largo del tiempo y manejar la lisis tumoral de una manera más matizada y oportuna, particularmente durante el período de mayor riesgo. Dado que se puede esperar que aumente la complejidad de la medicina y la disponibilidad de terapias modernas, los profesionales de la salud deben practicar con un mayor grado de vigilancia para situaciones en las que puede ocurrir lisis tumoral y deben reconocer las alteraciones metabólicas tempranas sutiles que pueden anunciar su aparición.

Lograr los mejores resultados para los pacientes requiere seleccionar regímenes de tratamiento con los mejores resultados combinados de eficacia y seguridad junto con atención de apoyo experta antes y después del tratamiento. Aunque la rasburicasa es altamente efectiva en el tratamiento de la hiperuricemia, faltan análisis prospectivos de alta calidad de su costo-efectividad. Es probable que los algoritmos actuales basados en el riesgo para la profilaxis y el tratamiento de la rasburicasa, incluido el uso de rasburicasa como rescate rápido para los fracasos de los inhibidores de la xantina oxidasa, logren el equilibrio más adecuado entre costo y efectividad.

NOTAS

Los formularios de divulgación proporcionados por los autores están disponibles con el texto completo de este artículo en NEJM.org.

MATERIAL COMPLEMENTARIO

Apéndice complementario (nejmra2300923_appendix.pdf)

- 77.21 KB

Formularios de divulgación (nejmra2300923_disclosures.pdf)

- 170.66 KB

REFERENCIAS

1.

Harris ML. Cálculos renales. *JAMA* 1900;34:643-647.

[Ir a la cita](#)

[Referencia cruzada](#)

[Google Académico](#)

2.

Frei E III, Bentzel CJ, Rieselbach R, Block JB. Complicaciones renales de la enfermedad neoplásica. *J Chronic Dis* 1963;16:757-776.

[Ir a la cita](#)

[Referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

3.

Brereton HD, Anderson T, Johnson RE, Schein PS. Hiperfosfatemia e hipocalcemia en el linfoma de Burkitt: complicaciones de la terapia. *Arch Intern Med* 1975;1:307-309.

[Ir a la cita](#)

[Referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Google Académico](#)

4.

Wössmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidencia del síndrome de lisis tumoral en niños con linfoma o leucemia de Burkitt en estadio avanzado antes y después de la introducción del uso profiláctico de urato oxidasa. *Ann Hematol* 2003;82:160-165.

[Referencia cruzada](#)

[PubMed](#)

[Web de la ciencia](#)

[Google Académico](#)

5.

Razis E, Arlin ZA, Ahmed T, et al. Incidencia y tratamiento del síndrome de lisis tumoral en pacientes con leucemia aguda. *Acta Haematol* 1994;91:171-174.

[Referencia cruzada](#)