28

Urgencias oncológicas

Joan Nadal Amat y Montserrat Torrent Español

Un paciente oncológico puede presentar todo tipo de emergencias que afecten cualquier órgano o sistema, siendo muchas de ellas graves y potencialmente mortales. Pueden darse en todo momento, durante el curso de la enfermedad, o incluso como primera manifestación de la misma. La mayor parte de ellas no se diferencian de las que se presentan en otros tipos de patología, por lo que en este capítulo nos vamos a referir unicamente a las más características y que se presentan con unas peculiaridades específicas en este tipo de pacientes.

Fiebre

Un paciente oncológico que en cualquier momento de su proceso presenta fiebre elevada puede correr el riesgo de presentar un shock séptico grave. Ello requiere especial atención cuando el paciente se halla neutropénico. Se considera neutropénico cuando el recuento absoluto de polimorfonucleares más bandas sea igual o inferior a 500 cel./mm^3. También se considerará neutropénico si el recuento total se halla entre 500-1.000 cel./mm^3 con tendencia a disminuir.

Este protocolo se refiere a la presencia de fiebre sin foco en aquel paciente en el que, después de una exploración minuciosa, no se ha podido detectar el foco de la infección. Para el tratamiento empírico se han propuesto diversos antibióticos y asociaciones. Dependerán de los organismos más predominantes, de las resistencias más frecuentes, así como del coste y la experiencia personal. En la fase inicial se deberán cubrir especialmente los bacilos gram-negativos:

Opción 1:

- Ceftazidima: dosis de 100-150 mg/kg/día, cada 8 horas i.v. Dosis máxima de 2 g/8 horas.
- O meropenem: dosis de 60 mg/kg/día, cada 8 horas i.v. Dosis máxima de 1-2 g/8 horas.

Opción 2:

- Piperacilina: dosis de 100-200 mg/kg/día cada 6-8 horas.
- Más amikacina: dosis de 10 mg/kg/12 horas.

Se recomienda añadir vancomicina a la opción elegida, si hay:

— Mucositis grave.

— Portador de catéter.

— Profilaxis con quinolonas.

— Colonización por: *S. aureus* meticilin-resistente. *S. pneumoniae* resistente a penicilinas y cefalosporinas.

— Hipotensión.

— Tratamiento con altas dosis de ARA-C.

Se consideran pacientes de alto riesgo aquellos con:

— Duración prevista de la granulopenia superior a 7 días.

— Proceso neoplásico incontrolado: Sin respuesta al tratamiento, crisis blástica o presencia de metástasis

— Paciente inestable: hipotensión.

— Fallo orgánico: renal, hepático.

— Cambios en el estado mental.

Adición de antifúngicos. Los pacientes neutropénicos que continúan febriles a los 5 días de iniciado el tratamiento antibiótico se hallan en riesgo de desarrollar una infección por hongos. El inicio, en este momento, de un tratamiento con anfotericina permite impedir el crecimiento inevitable de estos hongos, o bien iniciar el tratamiento precoz de alguna infección subclínica no detectada. Las dosis recomendadas, como profilaxis, de anfotericina lipídica o lisosomal son: 1-3 mg/kg/día.

Síndrome de lisis tumoral

Se produce antes de iniciar el tratamiento o en los cinco primeros días después de iniciada la terapéutica citotóxica. Es más frecuente en el linfoma de Burkitt y en la leucemia aguda linfoblástica, en las que coinciden una gran masa tumoral y una alta sensibilidad a la quimioterapia. También se ha descrito en rabdomiosarcomas, hepatoblastoma y neuroblastoma. Constituyen factores predisponentes una gran masa tumoral, valores elevados de ácido úrico y LDH, y diuresis escasa. La lisis aguda por necrosis y/o apoptosis de células tumorales origina la liberación de diversas sustancias. El cuadro clínico incluye:

— Hiperuricemia: por destrucción celular masiva.

— Hiperpotasemia: por lo mismo y por la insuficiencia renal aguda.

— Hiperfosforemia: por su alto contenido en los linfoblastos.

— Hipocalcemia: por precipitación de fosfato cálcico en el riñón.

— Insuficiencia renal aguda: es multifactorial.

— Manifestaciones clínicas: tetania, temblores y cuadro clínico de insuficiencia renal.

El tratamiento ideal es el preventivo. Se basa en la hidratación, alcalinización y alopurinol.

— Hiperhidratación. Suero glucosado al 5%: 3 litros/m^2. Se puede aumentar a 5 l. Si existe glucosuria, combinar con suero fisiológico.

— Alcalinización. Bicarbonato sódico: 50 mEq/l hasta pH urinario de 7-7,5, manteniéndolo una vez iniciada la quimioterapia. Si el pH es <6,5, aumentar dosis adicional a 0,5-1 mmol/kg/dosis.

— Alopurinol. Dosis inicial: 200 mg/m^2. Seguir con 100 mg/m^2 cada 8 h ó 300 mg/m^2 en dosis única.

Si la diuresis disminuye por debajo del 70% del volumen perfundido, se administrará furosemida i.v. a 1-2 mg/kg/dosis o manitol i.v. a 0,5-1 g/kg/dosis.

Para el tratamiento de la hiperpotasemia disponemos de:

— Gluconato Ca 10%: 100-200 mg/kg/ dosis i.v. lento (control ECG).

— $NaHCO_3$ 1M: 1-2 ml/kg i.v. en 5-15 minutos.

— Suero glucosado 50%: 1-2 ml/kg i.v. en 30 minutos y seguir con suero glucosado al 10 ó 20% con insulina a 0,25 UI/kg ó 0,2 UI por cada gramo de glucosa administrado, a ritmo de 0,1 UI/kg/minuto.

Para la corrección de la hiperfosfatemia:

— Fósforo >7,1 mg/dl, se interrumpirá la alcalinización y se aumentará la hidratación con suero fisiológico a 4-8 ml/kg/hora más manitol al 20%, 0.5-1 g/kg/dosis y/o furosemida, 1-2 mg/kg/dosis, o acetazolamida, 250-500 mg/m^2/día.

— Hidróxido de aluminio oral a dosis de 100-150 mg/kg/día en tres tomas, o 1 mg/kg cada 6 horas.

Si aparece hipocalcemia sintomática o hay niveles de calcio iónico por debajo de 0,75 mmol/l se administrará un bolus de 0,06-0,25 mmol/kg/dosis de gluconato cálcico al 20% i.v., 2,5-10 mg/kg de calcio en 5-10 minutos. Dosis total máxima: 100-200 mg. El mantenimiento se hará con gluconato cálcico al 10% a dosis de 0,3-2,4 mmol/kg/día i.v. 2,5-10 mg/kg/hora de Ca. Se irá modificando según requerimientos. En el caso de que persista y los niveles de magnesio sean bajos, se utilizará sulfato de magnesio al 10%, 12-24 mg/kg/día i.v. Si la función renal es normal se puede administrar un bolus previo de 2,5-5 mg/kg en 3 horas.

Aparte de lo indicado hasta ahora, si aparece insuficiencia renal se actuará con las medidas habituales para la misma. Respecto a las medidas de depuración renal, se preferirá la hemodiálisis ya que el ácido úrico difunde mal por el peritoneo y la presencia frecuente de masas abdominales dificulta la diálisis peritoneal. Se consideraran indicaciones de diálisis:

— Diuresis horaria inferior al 50% del volumen perfundido.

— Fósforo plasmático >10 mg/dl, aumentando rapidamente.

— Ácido úrico >10 mg/dl, aumentando rapidamente.

— Creatinina >1 mg/dl, o doble del normal para su edad.

— Potasio plasmático >6 mEq/l.

— Hipocalcemia sintomática, o calcio iónico <0,75 mmol/l

— Hipervolemia y/o hipertensión incontrolable.

Hipercalcemia

Se produce cuando la movilización del calcio óseo supera la capacidad de eliminación renal. El aumento de calcio puede deberse a la destrucción ósea o a la producción por el tumor de substancias que estimulan la actividad osteoclástica. Es poco frecuente y se presenta más en pacientes con LAL y linfoma de Hodgkin. También puede aparecer en otros tumores como el rabdomiosarcoma.

Los síntomas de la hipercalcemia leve, con niveles de Ca de 12 a 15 mg/dl, son: debilidad generalizada, somnolencia, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal o dorsal y poliuria. Con valores más altos hay debilidad intensa, vómitos intensos, coma y bradiarritmia con ondas T amplias y PR prolongado en el ECG. Cuando los valores superan los 20 mg/dl puede ser mortal. El tratamiento consiste en:

— Disminuir el aporte de calcio y vitamina D.

— Aumentar la eliminación de calcio: hiperhidratación con SF a dosis de 100-200 ml/m^2/hora y furosemida a 1-3 mg/kg/dosis cada 2-4 horas. Seguir según estado hemodinámico con 1,5-2,5 l/m^2/día de SF. Hay que vigilar la aparición de trastornos hidroelectrolíticos. Si hay oligoanuria, aplicar métodos de diálisis con líquidos sin calcio.

— Inhibir la reabsorción ósea: Emplear fosfatos a dosis de 0.15-0.3 mmol/Kg (5-10 mg/Kg) EV cada 6 horas. Se emplea en caos graves. No utilizar en casos de hiperfosforemia o insuficiencia renal.

— Corticoides: prednisona a dosis de 1,5-2 mg/kg/día. Efecto a los 2-10 días.

En el tratamiento de estos pacientes también se han utilizado, con buenos resultados, los bifosfonatos y el pamidronato.

Hiperleucocitosis

Se puede presentar en diversos tipos de leucemia y se define como una cifra de leucocitos superior a los 100.000/mm^3. Se produce un aumento de la viscosidad sanguínea que puede ocasionar leucostasis consistente en lesión endotelial y oclusión vascular por las células leucémicas. Si bien puede afectar cualquier órgano, los más frecuentemente afectados son el cerebro y el pulmón:

— Leucostasis pulmonar: signos y síntomas de insuficiencia respiratoria. Puede haber presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.

— Leucostasis cerebral: cambios en el estado mental, cefaleas, convulsiones y papiledema.

El *tratamiento* es similar al de la lisis tumoral con hiperhidratación, alcalinización y alopurinol. Se debe mantener una Hb <10 g/dl y se deben transfundir plaquetas si su recuento es inferior a 20.000/mm^3. En estos pacientes hay que evitar en lo posible el empleo de diuréticos.

Para disminuir el número de células circulantes, de manera transitoria, es efectiva la leucoaféresis con separadores de flujo continuo, que las puede reducir en un 20-50%. En pacientes graves con insuficiencia cardíaca también es útil la exanguinotransfusión.

El tratamiento específico de la leucemia se debe iniciar inmediatamente una vez solucionada la leucostasis.

Síndrome de la vena cava superior

Es el síndrome resultante de la obstrucción del flujo de la sangre en la cava superior por lo que se dificulta el retorno venoso de la cabeza y cuello. Cuando existe también compresión de la traquea, se denomina síndrome del mediastino superior. La etiología más frecuente son los tumores malignos: linfomas no hodgkinianos, enfermedad de Hodgkin y leucemia aguda linfoblástica tipo T. Además de la compresión extrínseca, se puede producir por trombosis en cualquier tipo de paciente portador de un catéter venoso central. Dejando aparte las exploraciones habituales en oncología, la TAC torácico, la RNM y la venografía son elementos indispensables para el diagnóstico.

El *cuadro clínico* puede presentarse de forma aguda o subaguda. Hay sudoración profusa, plétora con cianosis facial y sufusión conjuntival, edema de cuello y extremidades superiores, ingurgitación yugular y circulación torácica colateral superficial. Pueden presentarse también síntomas neurológicos: cefaleas, alteraciones de la conciencia y visuales, convulsiones y síncope.

Si hay compresión de la tráquea, habrá síntomas de obstrucción de la vía aérea: tos, disnea, ortopnea y estridor.

El *tratamiento* dependerá del tipo de tumor y la situación clínica. Si la situación clínica no es grave, se procederá a una biopsia de la masa y se tratara en función del diagnóstico anato-

mopatológico. Si la situación clínica es muy grave y las demás exploraciones no han permitido un diagnóstico, se instaurará un tratamiento con el objeto de reducir la masa tumoral con corticoides a dosis altas y/o radioterapia. Hay que tener en cuenta los efectos de ambos. Los corticoides pueden causar tumefacción traqueal y aumentar la disnea. La radioterapia, aun a dosis bajas, puede encoger los ganglios supraclaviculares y deformar su histología.

Las medidas generales incluyen mantenimiento de la vía aérea, elevación del cabezal de la cama, oxígeno y diuréticos con precaución ya que pueden aumentar la hemoconcentración. Se deben evitar las punciones venosas en las extremidades superiores.

Si existe una masa mediastínica con la sospecha de linfoma, se puede iniciar tratamiento con prednisona i.v.: 40 mg/m^2/día en cuatro dosis. Otra opción a valorar es hacer radioterapia a dosis de 100-200 cGy dos veces al día. Si aparece edema traqueal posradioterapia: prednisona i.v.. Se pueden combinar ambos tratamientos con otros quimioterápicos.

En el caso de trombosis venosa se iniciará tratamiento con uroquinasa i.v. a 200 UI/kg/hora. Si no mejora, se retirará el catéter. Ello es válido para cualquier tipo de trombosis aunque no forme parte del síndrome de la vena cava superior.

Cistitis hemorrágica

Es la causa más frecuente de hematuria macroscópica en el paciente oncológico. Se debe al tratamiento con fármacos como la ciclofosfamida y la ifosfamida, que se metabolizan en el hígado en acroleína que es tóxica para la mucosa vesical. Aparece al cabo de horas o días después de su administración en forma de edema de la mucosa, ulceraciones, telangiectasias subendoteliales y fibrosis submucosa. Puede evolucionar a fibrosis vesical, reflujo e hidronefrosis.

Las manifestaciones clínicas incluyen un síndrome miccional con disuria, urgencia miccional, polaquiuria, dolor en hipogastrio y hematuria que puede ser micro o macroscópica.

El tratamiento incluye medidas preventivas: diuresis forzada alcalina y administración de MESNA (2-mercapto-etano-sulfonato de sodio), que se une al metabolito tóxico protegiendo la mucosa vesical. Es útil administrada de forma preventiva. La dosis de MESNA aconsejada en pacientes pediátricos, con dosis de ciclofosfamida de 600-1.000 mg/m^2, es de un 40% de esta dosis, administrada 15-30 minutos antes de la dosis de ciclofosfamida y repetición de dos dosis más a las 4 y a las 8 horas. En cuanto a la ifosfamida, si se emplea a dosis de 2.000 mg/m^2, la dosis de MESNA recomendada es de 3.600 mg/m^2/día (comenzando 1 hora antes de la ifosfamida) en infusión i.v. continua 24 horas. Los líquidos intravenosos serán abundantes. Se deben corregir las alteraciones de la coagulación y se administrarán concentrados de hematíes y plaquetas según las necesidades. Son útiles los analgésicos y los espasmolíticos.

En el caso de presentarse una obstrucción del flujo urinario se deberán retirar los coágulos mediante cistoscopia. También se puede colocar una sonda uretral con diversos orificios de drenaje, a través de la cual se procederá a irrigaciones de lavado con suero fisiológico.

Si persiste el sangrado vesical, se procederá al examen de la mucosa vesical y se efectuará hemostasia en el punto de sangrado con electrocoagulación, o mediante la instilación intravesical de formalina (solución al 0,25%) a través de un catéter de Foley y bajo anestesia.

Bibliografía

1. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000; 27:322-334.
2. Hibi S, Funaki H, Ochiai-kanai R, Ikushima S, Todo S, Sawada T et al. Hypercalcemia in children presenting with acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 1997; 66:353-357.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patiens with unexplained fever: Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997; 25:551-573.
4. Kelly KM, Lange B. Oncologic emergencies. Pediatr Clin North Am 1997; 44:809-830.
5. Lorigan PC, Woodings PL, Morgenstern GR, Scarffe JH. Tumour lysis syndrome. Case report and review of the literature. Ann Oncol 1996; 7:631-636.
6. Siu LL, Moore MJ. Use of mesna to prevent ifosfamide-induced urotoxicity. Support Care Cancer 1998; 6:144-154.
7. Thiebaut A, Thomas X, Belhabri A, Anglaret B, Archimbaud E. Impact of preinduction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. Ann Hematol 2000; 79:501-506.
8. Tiefenthaler M, Amberger A, Bacher N, Hartmann BL, Margreiter R, Kofler R et al. Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells. Br J Haematol 2001; 114:574-580.
9. Wilimas JA, Hudson M, Rao B, Luo X, Lott L, Kaste SC. Late vascular occlusion of central lines in pediatric malignancies. Pediatrics 1998; 101: E7.
10. Young G, Shende A. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children. Med Pediatric Oncol 1998; 31:39.

NOTAS