

URGENCIAS HEMATOONCOLOGICAS: Desde la perspectiva del intensivista

Dres: M. E. Galván, C. Fridman, B. Latini, S. Brusca, M. A. Penayo Zárate, D. Buamscha

RESUMEN

Entre los años 2000 y 2016 en Argentina, se reportaron al Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) 22.450 casos de cáncer en niños menores de 15 años de edad. Las Leucemias constituyen la enfermedad oncológica más frecuente, seguida de los Tumores de Sistema Nervioso Central y los Linfomas. Esta distribución es similar a la descrita en los países desarrollados de Europa y Norteamérica. Su tasa de curación a nivel mundial, llega al 80% debido al uso de quimioterapia intensiva, situación que mejora la supervivencia pero que también aumenta la frecuencia de complicaciones. Estas complicaciones pueden ser debidas tanto al propio cáncer como al tratamiento y en ocasiones ser la primera manifestación de la enfermedad oncológica. Los eventos que amenazan la vida en pacientes inmunocomprometidos son mayores que en la población general, y cuando ocurren tienen una mortalidad elevada. El reconocimiento temprano es clave para el resultado en términos de sobrevida y disminución de la mortalidad. Las acciones deberán centrarse al reconocimiento temprano de eventos críticos en pacientes oncológicos. Los pacientes Hemato-Oncológicos constituyen un gran número de ingresos no planificados a las unidades de cuidados intensivos. Uno de cada 4 pacientes requerirá durante su evolución ingreso a Unidades de Cuidados Intensivos. El propósito de este artículo es describir tres de las urgencias oncológicas que requieren con mayor frecuencia admisión en UCI: la presentación y manejo del shock séptico, Shock Cardiogénico y las complicaciones neurológicas en los pacientes con leucemias agudas.

Palabras clave: Complicaciones, leucemia, neurología, shock, sepsis, niños, quimioterapia, sobrevida, cuidados críticos.

Medicina Infantil 2020; XXVII: 192 - 199.

INTRODUCCION

Entre los años 2000 y 2016 en Argentina, se reportaron al Registro Oncopediátrico Hospitalario

Unidad de Cuidados Intensivos para Inmunocomprometidos, UCI 72.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.
Correspondencia: Galván M. Eugenia - Mail: megalvan@garrahan.gov.ar
Combate de los Pozos 1881 - CABA

ABSTRACT

Between 2000 and 2016, 22,450 cases of cancer in children younger than 15 years of age were reported to the Argentine Hospital Registry of Childhood Cancer (ROHA). Leukemia was the most common cancer reported, followed by central nervous system tumors and lymphoma. This distribution is similar to that described in the developed countries of Europe and North America. The worldwide cure rate is up to 80% due to the use of intensive chemotherapy, which improves survival but also increases the complication rate. These complications may be due both to the cancer itself and to the treatment and are sometimes the first manifestation of the disease. Life-threatening events are more common in immunocompromised patients than in the general population, and when they occur, the mortality rate is high. Early recognition is essential for the outcome in terms of survival and decreased mortality. Interventions should focus on early recognition of critical events in cancer patients. Patients with hematology-oncology diseases account for a large number of unplanned admissions to intensive care units (ICU), while one in four of these patients will require admission to the ICU in the course of their disease. The aim of this study was to describe three oncology emergencies that most frequently require ICU admission: septic shock and its management, cardiogenic shock, and neurological complications in patients with acute leukemia.

Key words: Complications, leukemia, neurology, shock, sepsis, children, chemotherapy, survival, critical care.

Medicina Infantil 2020; XXVII: 192 - 199.

Argentino (ROHA) 22.450 casos de cáncer en niños menores de 15 años de edad¹. La leucemia es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica y entre todas sus variantes, la leucemia linfocítica aguda (LLA) supone el 80%¹. La leucemia mieloide aguda (LMA), aunque no tan frecuente como la LLA, presenta peor pronóstico, con peor respuesta a la quimioterapia,

mayor número de complicaciones hemorrágicas al diagnóstico y necesidad de tratamientos más agresivos, como el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)². Actualmente, su tasa de curación está próxima al 80% según datos mundiales³ debido al avance en el tratamiento con quimioterapia intensiva, que mejora los resultados de supervivencia, pero que desafortunadamente también aumenta la frecuencia de efectos adversos con un mayor riesgo de emergencias oncológicas graves y potencialmente mortales que requieren cuidados intensivos pediátricos (UCIP)⁴. Entre éstos se destacan el shock séptico y los efectos sobre el sistema nervioso, que por su importancia vital y funcional, plantean un reto en la práctica clínica diaria y presentan además, la dificultad añadida de tener que realizar un diagnóstico diferencial extenso y complejo⁵.

Los pacientes Hematooncológicos (HO) son propensos a diferentes formas de shock durante el curso de su enfermedad primaria. La función cardíaca puede disminuir rápidamente como resultado de una disfunción subclínica del miocardio causada por quimioterapia o radioterapia previa. No sería infrecuente que un paciente con disfunción miocárdica previa inducida por antraciclina desarrolle shock cardiogénico además del shock hipovolémico por deshidratación o hemorragia, o desarrolle shock séptico durante un episodio de neutropenia severa. El clínico que atiende a estos pacientes debe tener un alto índice de sospecha y debe abordar y revertir rápidamente el estado de shock para evitar daños irreparables en los órganos. En esta sección, abordaremos brevemente solo el shock séptico y cardiogénico⁶. La neurotoxicidad se calcula aproximadamente en un 3-20% de los pacientes afectados de leucemia linfóide (varía entre los diferentes estudios)³⁻⁴. Estas pueden ser debidas tanto al propio cáncer como al tratamiento. El diagnóstico preciso suele ser difícil, ya que los diferentes trastornos neurológicos pueden presentar signos y síntomas similares lo que puede complicarse si existen enfermedades neurológicas concomitantes⁷.

Es muy probable que el cálculo de la neurotoxicidad en estos pacientes esté subestimado, ya que se han hallado en más del 20% de los pacientes tratados por leucemia, alteraciones en la resonancia magnética cerebral⁴⁻⁸.

DESARROLLO

Shock séptico

La frecuencia de ingreso a UCIP por causa infecciosa es mayor en enfermedades HO que en tumores sólidos. Los pacientes HO pediátricos son particularmente propensos a desarrollar sepsis y shock séptico (SS) durante el curso de su enfermedad primaria. Los niños enfermos de cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones graves debido a que presentan alteración de la inmunidad tanto

por la enfermedad de base como por el tratamiento (quimioterapia y radioterapia), y además por la presencia de comorbilidades y catéteres permanentes, períodos variables de aplasia medular-neutropenia (a mayor tiempo mayor riesgo), alteración de la inmunidad (tanto celular como humoral) e interrupción de las barreras cutáneo-mucosas. Los regímenes agresivos de quimioterapia producen pancitopenia profunda (neutropenia severa), mucositis severa y daño en los órganos terminales. El reconocimiento temprano requiere un alto índice de sospecha que se centra en la historia y el examen físico con enfoque en la perfusión tisular⁶.

Existen criterios de alto riesgo de bacteriemia y mortalidad. Entre ellos se encuentran el mal estado general, edad < 1 año y >12 años, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <100 cel./mm³, fiebre mayor a 39 °C, signos clínicos de sepsis, presencia de bacteriemia, expectativa de neutropenia mayor a 7 días de duración, comienzo de la fiebre antes de 7 días de finalizada la quimioterapia, enfermedad subyacente no controlada (médula ósea infiltrada), foco clínico de infección severa (celulitis de cara, perineal ó sobre el catéter, mucositis severa, gingivitis necrotizante, enteritis, tiilitis ó sepsis), fiebre intranosocomial y recaída del episodio de neutropenia febril. La presencia de un solo criterio de los mencionados alcanza para la categorización del episodio como de alto riesgo⁹.

Así mismo se caracterizaron signos de comorbilidad entre los que se encuentra la presencia de hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia refractarios al tratamiento, sangrado incoercible, hipertensión arterial, hipertensión endocraneana, insuficiencia renal, hepática y respiratoria¹⁰.

Los niños previamente sanos con shock séptico adquirido en la comunidad tienen una mayor variabilidad hemodinámica y tienden a presentar signos y síntomas de un estado de bajo gasto con alta resistencia vascular sistémica (shock frío)¹¹. Las características clínicas del estado de bajo gasto incluyen, cambios en el estado mental (letargo), disminución del gasto urinario, taquipnea, taquicardia, piel fría y húmeda con pulsos débiles e hipotensión. Las variables hemodinámicas mostrarán disminución de las saturaciones venosas mixtas, disminución del índice cardíaco y presión venosa central (PVC). Estas características clínicas evolucionarán rápidamente, si no se tratan con prontitud, progresando a insuficiencia multiorgánica y muerte.

En contraste, los niños con enfermedades crónicas y catéteres permanentes tienden a desarrollar SS como los adultos, con baja resistencia vascular sistémica y alto gasto cardíaco (shock caliente)⁶. Estos pacientes presentarán extremidades cálidas, pulsos saltones, taquicardia, taquipnea, presión de pulso amplia y ácido láctico elevado.

La identificación y administración rápidas de intervenciones dirigidas por objetivos son particularmente importantes para disminuir la progresión a la falla múltiple de órganos⁶. Estas intervenciones incluyen la restauración del volumen con líquidos isotónicos o sangre si está indicado, mantener la presión arterial y el suministro de oxígeno dirigido a la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) > 70%, con soporte inotrópico y / o vasopresor. Una ventaja en pacientes HO es que se puede disponer de la información SvcO₂ en aquellos que portan catéter desde el momento del diagnóstico de SS, ya que la toma de muestras para la realización de gases venosos está fácilmente disponible y esto permitirá ayudar a saber si se cumple la reanimación de acuerdo a las metas planteadas.

Todos los pacientes deben recibir oxígeno suplementario al 100%. La reanimación con líquidos (cristaloides isotónicos / coloides / productos sanguíneos) en ausencia de signos de sobrecarga de volumen preexistente o insuficiencia cardíaca congestiva debe ser agresiva y ser minuciosamente monitorizada ya que puede resultar en una sobrecarga hídrica aguda. Se debe tener en cuenta que la hipoperfusión que genera el SS por sí mismo y numerosos otros factores pueden alterar el flujo sanguíneo renal y alterar la función tubular. Entre ellos, el factor más destacado es la nefrotoxicidad inducida por quimioterapia, antibióticos, etc². La disfunción cardíaca preexistente inducida por agentes antineoplásicos puede empeorar aún más la situación por lo que la expansión con fluidos debe ser cuidadosa y se debe considerar el soporte vasoactivo temprano. El estricto monitoreo clínico y hemodinámico en búsqueda de sobrecarga hídrica es la norma que regirá la estrategia terapéutica del paciente: la presencia de hepatomegalia, rales pulmonares, valores de presión venosa central elevados y la evaluación del colapso de la vena cava superior mediante ultrasonido permitirá dirigir la reanimación y evitar la sobrecarga de fluidos que pudiera sobrevenir¹².

La administración oportuna de antibióticos es de suma importancia. La terapia antimicrobiana de amplio espectro debe implementarse dentro de la primera hora¹³⁻¹⁴. Los cultivos deben obtenerse antes de la administración de antibióticos si es posible, con cuidado de no retrasar la administración de los mismos.

Las mediciones de citoquinas por citometría de flujo en pacientes HO con shock séptico (aunque no disponible en todos los centros) se han implementado para discriminar rápidamente entre bacterias gram negativas de bacterias gram positivas y ayudar a explicar la gravedad del shock y la selección o retirada de antibióticos¹⁵.

El uso de Vancomicina se reserva para aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica, sepsis,

distrés respiratorio, sospecha de infección asociada a catéter, infección de piel y tejidos blandos, identificación de cocos gram +, mucositis grave y el uso de quinolonas como profilaxis¹³. Los regímenes de antibióticos empíricos deben revisarse regularmente a la luz de los patrones de resistencia microbiana institucionales en aumento y la monoterapia puede no ser apropiada en instituciones con una alta tasa de resistencia¹⁶.

En cuanto a la Infección fúngica invasiva (IFI), los pacientes con alto riesgos son: pacientes con LMA, recaída, los que recibieron quimioterapia mielosupresora, pacientes con TCPH, la persistencia de fiebre a las 96 hs a pesar de la antibioticoterapia de amplio espectro y neutropenia esperada prolongada (10 días). En estos pacientes se recomienda utilizar Caspofungina o Anfotericina B liposomal o complejo lipídico. La elección entre estas drogas debe tomar en consideración la epidemiología de cada centro y la terapia o profilaxis antifúngica previa. Se debe tratar de documentar la presencia de IFI a través de galactomananos en muestras de sangre, respiratorias y por estudios de imágenes¹⁶.

En pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva y si la condición clínica lo permite es de gran utilidad para obtención de muestras microbiológicas la realización de lavado broncoalveolar (BAL) bajo visión directa o indirecta con catéter protegido. Las ventajas de esta última, es la posibilidad de realización en la mayoría de las UCIP's, estar disponible las 24 horas, poder ser realizado por terapeutas intensivos y no presentar limitaciones por el tamaño de tubo endotraqueal.

Las indicaciones de extracción de un catéter venoso central de larga permanencia son la bacteriemia persistente y recurrente, la sepsis no controlada, la celulitis de la cámara-Infección del túnel, la presencia de Tromboflebitis - Endocarditis - Osteomielitis y la Infección fúngica¹⁶.

La monitorización hemodinámica invasiva continúa, el examen físico frecuente y la ecocardiografía son importantes para ayudar a optimizar la precarga (volumen intravascular), la contractilidad y la poscarga (resistencia vascular sistémica).

Algunos pacientes con disfunción miocárdica preexistentes pueden beneficiarse de una infusión continua de cloruro de calcio. Se debería considerar la implementación temprana de milrinona en pacientes con alta RVS y bajo gasto cardíaco. Considerar la oportuna implementación de un soporte renal en pacientes con sobrecarga de líquidos con shock séptico.

El uso habitual de corticoides dentro de los regímenes de quimioterapia hace frecuente la falla del eje suprarrenal en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria y dependencia de inotrópicos¹⁷. El American College of Critical Care Medicine sugiere el uso de corticosteroides solo en pacientes

con shock resistente a catecolaminas e insuficiencia suprarrenal comprobada o sospechada¹¹. Estudios recientes sugieren que la elevación de las citocinas séricas IL-6 e IL-10 puede estar asociada con insuficiencia suprarrenal. Además, el uso de un ciclo corto de corticosteroides en pacientes HO pediátricos con shock séptico y altos niveles de citocinas inflamatorias se asoció con una menor mortalidad a los 28 días¹⁸. Debe contarse con el consenso del equipo oncológico tratante.

La administración de inmunoglobulina intravenosa puede considerarse en niños con sepsis grave (recomendación débil). Los factores de crecimiento hematopoyético deberían ser parte del tratamiento de la neutropenia febril en pacientes con alto riesgo de complicaciones infecciosas: pacientes con tiempo estimado de neutropenia > 10 días, neutropenia profunda ($<0.1 \times 10^9 /L$), enfermedad primaria no controlada, neumonía, hipotensión y disfunción multiorgánica y en pacientes que no responden a los antibióticos o con complicaciones potencialmente mortales¹⁹.

Las transfusiones de granulocitos pueden estar indicadas en pacientes neutropénicos refractarios al tratamiento antibiótico, pero su implementación suele ser restringida por las dificultades para contar con donantes para esta terapia²⁰.

En lo que respecta a las terapias de purificación de sangre extracorpórea, como hemofiltración de alto volumen, hemoadsorción o plasmaféresis no hay evidencia de su utilidad en pediatría¹⁹.

En comparación con períodos previos, ha habido una gran mejoría en la supervivencia de pacientes oncológicos ingresados en UCIP's, especialmente aquellos con infección sistémica o respiratoria que necesitan ventilación. Se debe proporcionar siempre que el paciente lo requiera un tratamiento de cuidados intensivos. La estrecha cooperación entre los equipos de oncología y cuidados intensivos con la admisión temprana de la UCIP puede explicar los mejores resultados para este grupo de niños¹⁰.

Falla Miocárdica y Shock Cardiogénico (SC)

En pacientes oncológicos pediátricos que sobreviven al cáncer la cardiotoxicidad es una causa importante de morbilidad²¹.

Los pacientes HO tienen mayor posibilidad de desarrollar falla cardíaca y por consiguiente SC. Factores tales como agentes quimioterápicos, radioterapia e inmunoterapia contribuyen a su desarrollo. La combinación de estos agentes potencia aún más el daño miocárdico¹¹.

Los antraciclínicos son agentes reconocidos por su rol en la aparición de cardiotoxicidad. El 1 al 2 % de los individuos expuestos a dosis acumuladas > 300 mg/m² (incluso aquellos que reciben dosis tan bajas como 50 mg/m²) pueden desarrollarla. Otros agentes como ifosfamida y ciclofosfamida pueden

producir toxicidad a nivel cardíaco en particular cuando se combinan con radioterapia mediastinal y/o antraciclínicos⁶.

La función global del miocardio debe ser evaluada antes, durante y luego del tratamiento de la enfermedad de base.

Los pacientes que presenten SC pueden requerir cuidados críticos por la falla miocárdica per se o por la suma de otros factores que contribuyen al empeoramiento de la misma por ejemplo la depresión miocárdica que pueden presentar algunos pacientes con SS y citoquinas circulantes elevadas o los cambios hemodinámicos a nivel de pre y poscarga generados por la sepsis o por el tratamiento de la misma (fluidos, vasopresores, etc.).

Es fundamental el alto índice de sospecha de SC, ya que no siempre el paciente cuenta con el diagnóstico previo de disfunción miocárdica. Estos pacientes aún teniendo baja reserva cardíaca, pueden mantener cierto grado de estabilidad, pero ante diversas situaciones que conllevan al aumento del gasto cardíaco (infecciones, fiebre, alteraciones respiratorias, sangrados etc) pueden dar como resultado final el colapso cardiovascular y la necesidad del soporte crítico.

Clínica y estudios complementarios

Los pacientes con SC habitualmente se presentan con taquicardia, pulsos periféricos ausentes o escasos, hepatomegalia (se deberá hacer diagnóstico diferencial con patología de base) rales crepitantes y alteraciones del sensorio.

Se debe monitorizar la función cardíaca, solicitar electrocardiograma y ecocardiograma para valoración de la función cardíaca, así como estado de la pre y poscarga. Es de suma utilidad solicitar biomarcadores como las troponinas y los péptidos natriuréticos.

Biomarcadores

Troponina

Las troponinas I y C son las troponinas de origen cardíaco. En algunos casos que presentan falla cardíaca aguda los niveles de troponina pueden encontrarse elevados, así mismos niveles elevados en los primeros 90 días de comenzado el tratamiento se han asociado con una reducción de la masa ventricular, grosor y función de ventrículo izquierdo a los 5 años posteriores al inicio de la terapéutica.

Péptidos Natriuréticos

Péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B (BNP) y el propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) son neurohormonas sintetizadas en los ventrículos y su elevación responde al alargamiento de las fibras miocárdicas ventriculares ya sea en respuesta a la sobrecarga de presión o de volumen. La elevación de BNP en conjunto

con troponina antes de iniciado el tratamiento² ha demostrado poder predecir mayor mortalidad en los pacientes con valores altos de las mismas.

TRATAMIENTO

Todas las medidas están destinadas a mejorar el gasto cardíaco y la disponibilidad de oxígeno.

Se requiere monitoreo en las UCIP's, con control hemodinámico estricto, medición de la presión arterial, invasiva o no invasiva y PVC.

Los fluidos intravenosos para mejorar la precarga deberían darse en pequeñas cantidades 5-10 ml/kg. La introducción de drogas vasoactivas debe ser precoz, de ser posible y si la hemodinamia del paciente lo permite, iniciar con inhibidores de la fosfodiesterasa, en particular milrinona.

La intubación y la ventilación con presión positiva deben considerarse en pacientes con SC severo solo después de que la reanimación inicial con fluidos e inotrópicos esté en marcha.

La analgesia y la sedación deben ajustarse para ayudar a minimizar el consumo de oxígeno.

Adicionalmente, en shock refractario a inotrópicos y las medidas mencionadas, podría considerarse el uso de Levosimendan²².

COMPLICACIONES NEUROLOGICAS (CN)

Convulsiones / Estado Epiléptico

Las causas más frecuentes de convulsiones en pacientes con cáncer son: infecciones (meningitis, encefalitis), alteraciones metabólicas, accidentes cerebrovasculares (ACV), infiltraciones del SNC por el tumor o metástasis y quimioterapia. Las convulsiones se presentan principalmente en pacientes mayores de 10 años y rara vez requieren tratamiento a largo plazo. La mayoría se presentan al momento de la inducción y el tratamiento estará dirigido a la causa que lo origina²³.

La encefalopatía posterior reversible o PRES²⁴ es un síndrome caracterizado por la presencia de una variedad de síntomas y signos neurológicos (cefalea, trastornos visuales, confusión, signos focales y convulsiones) asociados con frecuencia a hipertensión arterial y edema vasogénico de predominio parieto-occipital en los estudios de imágenes. La encefalopatía hipertensiva es una de las principales causas de PRES, así como el uso de altas dosis de corticoides, inmunosupresores y las transfusiones masivas. El diagnóstico se confirma por Resonancia Magnética Nuclear del SNC. Usualmente es reversible cuando los factores desencadenantes son controlados²⁵.

Respecto al tratamiento de las convulsiones, las mismas se tratarán de la misma manera que los pacientes sin cáncer. Rara vez requieren tratamiento a largo plazo²⁶. Se debe poner especial énfasis en la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, en especial de la hipomagnesemia asociada.

La hipertensión arterial debe ser monitorizada y tratada de forma efectiva.

Hiperviscosidad y Coagulopatías

Los pacientes que padecen LLA tienen riesgo aumentado de complicaciones en SNC, tanto por la patología en sí, como por la terapéutica requerida para su tratamiento. Las mismas van desde trombosis arterial o venosa, hemorragia intracraneana, afectación leucémica de SNC (por hiperleucocitosis o infiltración blástica), toxicidad relacionada con quimioterápicos, irradiación craneana y coagulopatía e infecciones asociadas a su enfermedad de base².

Con respecto a las hemorragias intracraneanas, los pacientes de mayor riesgo son los que padecen leucemia aguda promielocítica debido a la coagulopatía asociada con este tipo de LMA y los pacientes con hiperleucocitosis (GB mayor a 400000/mm³ en LLA y GB mayor a 100000/mm³ en LMA), debido a la hiperviscosidad y consecuente leucostasis. La presentación clínica puede estar dada por hiperviscosidad sanguínea, daño endotelial directo, obstrucción de la vasculatura (con disminución de la perfusión tisular) y/o sangrado por liberación de proteasas fibrinolíticas de blastos²⁷.

Los pacientes con hiperleucocitosis pueden presentar como manifestación neurológica: compromiso de conciencia, visión borrosa, diplopía, convulsiones, edema de papila. Los pacientes con hemorragia intracraneal pueden presentar alteración del estado mental, déficit motor o del habla, cefalea, vómitos y/o convulsiones.

Los pacientes con sintomatología neurológica debido a hiperviscosidad por hiperleucocitosis, podrían requerir técnicas de citorreducción con el objetivo de disminuir la viscosidad y mejorar la clínica del paciente. La leucoaféresis disminuye en un 20-50% el conteo leucocitario, sin embargo, debe realizarse con cuidado por el riesgo de sangrado. En aquellos que serán sometidos a este procedimiento, se debería mantener un nivel plaquetario mayor a 50000/mm³, ya que la transfusiones de plaquetas no suman significativamente viscosidad sanguínea, y el riesgo de sangrado del SNC en pacientes con trombocitopenia severa está aumentado²⁶⁻²⁷. En pacientes de riesgo, como los menores de 12 kg y pacientes inestables, se prefiere la exanguinotransfusión parcial²⁶⁻²⁷.

Los pacientes con hemorragias activas deberían monitorizarse en UCIP. El tratamiento de soporte hematológico consta de, transfusiones de hemocomponentes y concentrados de factores de coagulación para corregir la coagulopatía de acuerdo con lo consensuado siempre con el hematólogo y con el objetivo de minimizar sangrados.

En caso de HTE y riesgo de herniación se instaurará el tratamiento neuroquirúrgico de urgencia,

y el soporte necesario destinado a una neuroprotección adecuada²⁷.

Síndrome de compresión de la médula espinal

Este cuadro constituye una urgencia neuro-oncológica dado que la evolución favorable del cuadro depende de su reconocimiento y tratamiento tempranos. Es una complicación neurológica que puede ocurrir en algunos tumores de presentación pediátrica como neuroblastoma, meduloblastoma, sarcoma de Ewing y linfomas²⁷. La compresión medular secundaria al compromiso epidural de la leucemia (a menudo con cloromas), es una forma poco frecuente de presentación de la leucemia aguda o recaída, siendo más común en la LMA. Algunos hematomas secundarios a punciones lumbares en pacientes con trombocitopenia severa o coagulopatía pueden causar compresión medular.

Inicialmente puede manifestarse con dolor lumbar, que aumenta progresivamente y puede hacerse difícil de tolerar²⁸. Luego de varios días de dolor, puede aparecer pérdida de fuerza en la extremidad distal a la compresión. Posteriormente parestesias y analgesia.

Puede presentarse el signo de Lhermitte, que es una sensación eléctrica que se irradia desde la columna hacia brazos o piernas al flexionar el cuello, lo cual se debe a irritación o compresión de la columna dorsal. Otras manifestaciones como incontinencia urinaria y fecal son más tardías. Se debe realizar un detallado examen físico y solicitar estudios por imágenes como tomografía o resonancia.

El tratamiento de primera línea del síndrome es la administración de un bolo de dexametasona para disminuir el edema vasogénico de la médula (dosis de 1-2 mg/kg, seguido por 0,25-0,5 mg/kg cada 6 hs)⁶. Se continúa con esteroides hasta poder realizar el tratamiento definitivo, el cual puede incluir cirugía, radioterapia o ambos. La laminectomía con descompresión puede estar indicada, pero puede causar inestabilidad de la columna. La cirugía puede evitarse en pacientes con tumores radio o quimiosensibles.

Es de vital importancia la evaluación multidisciplinaria con neurocirujano, oncólogo y especialista en medicina radiante.

Accidente cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular isquémica, hemorrágica y trombótica ocurre en aproximadamente el 15% de los pacientes con enfermedad HO, pero solo la mitad de ellos experimentan síntomas relacionados con sus lesiones.

La mayoría de las enfermedades cerebrovasculares asociadas a patologías HO son hemorrágicas, mientras que en los tumores sólidos existe una división uniforme entre infarto y hemorragia²⁹. El infarto

cerebral ocurre con poca frecuencia en neoplasias hematológicas y es generalmente hemorrágico.

En los paciente con ACV hemorrágico, el tratamiento se enfoca en lograr la neuroprotección, con un objetivo de Presión de Perfusión Cerebral (PPC) ≥ 60 mmHg.

Los puntos a controlar son: sedación y analgesia, intubación, cabeza a 30°, expansores de volumen e inotrópicos, normoglucemia, normotermia, drogas anticonvulsivantes, asistencia respiratoria mecánica y parálisis neuromuscular. Respecto al manejo de la hemostasia, debe considerarse el uso de heparina en consenso con hematología en pacientes con trombosis. En caso de existir coagulopatía, revertir la misma con plasma fresco congelado (PFC), factor VIII, Vitamina K, factor VIIa, con un objetivo de plaquetas > 100.000 mm³.

El objetivo del tratamiento de soporte es maximizar las estrategias de neuroprotección, a fin de minimizar los efectos iniciales del ACV³⁰. El aumento de la presión intracraneana es habitual y puede requerir intervención neuroquirúrgica en la emergencia para: drenaje de hematoma intracerebral, craneotomía en infarto maligno de la arteria cerebral media, infarto cerebeloso o drenaje de la hidrocefalia³¹.

Los pacientes leucémicos pueden presentar émbolos sépticos, infarto relacionado con la coagulación intravascular diseminada o infartos venosos relacionados con trombosis venosa cerebral. La mayoría de los infartos cerebrales en pacientes con linfoma se atribuyen a la coagulación intravascular diseminada o a la endocarditis trombótica no bacteriana³²⁻³³. En raras ocasiones, el ACV puede ser el síntoma de presentación de la neoplasia maligna oculta.

Por otro lado, la irradiación cerebral comúnmente causa aterosclerosis acelerada y arteriopatía de vasos pequeños dentro del campo irradiado, lo que puede causar ACV o ataques isquémicos transitorios en los vasos medianos a grandes que generalmente ocurren de 6 meses a 5 años después del tratamiento con radiación³⁴⁻³⁵. El manejo convencional del ACV es apropiado en estos pacientes. El accidente cerebrovascular isquémico ocurre en menos del 1% de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, principalmente L-asparaginasa, cisplatino, 5-fluorouracilo y metotrexato³⁶⁻³⁷. Los mecanismos incluyen trombosis, vasoespasmo, trombocitopenia y disminución de la capacidad de renovación de las células endoteliales. A pesar de la amplia gama de causas propuestas, los eventos vasculares relacionados con la quimioterapia casi siempre ocurren dentro de los primeros 30 días de iniciado el tratamiento.

Los pacientes HO son particularmente susceptibles al infarto micótico, sepsis bacteriana y/o vasculitis infecciosa. La agranulocitosis durante y después

de la terapia predispone a estos pacientes a las infecciones micóticas, en particular por *Aspergillus* o *Candida*. Generan émbolos sépticos, sus grandes hifas pueden quedar atrapadas con la luz de vasos medianos a grandes, que causan infarto cerebral y ocasionan déficit neurológico focal³⁸. La terapia antimicrobiana a menudo es ineficaz y los pacientes generalmente sucumben a una infección progresiva.

CONCLUSIONES

Este artículo expone los aspectos que se deben tener en cuenta en la admisión del paciente oncológico crítico considerando su complejidad.

Dado que avances en el tratamiento de los pacientes HO pediátricos ha mejorado la sobrevivencia de los mismos a nivel mundial, para la obtener mejores resultados en la evolución de los mismos se deben reconocer precozmente las complicaciones que puedan presentar, tratarlas agresivamente, realizando intervenciones oportunas destinadas a prevenir o evitar el daño orgánico, es por ello.

Con respecto a las Urgencias Hematológicas tratadas en este capítulo, el shock séptico reviste por su grado de morbimortalidad, extrema gravedad.

Los pacientes HO presentan características que los hacen susceptibles a contraer infecciones severas y desarrollar SS.

Estadificar al paciente en alto o bajo riesgo, nos permite la selección y uso adecuado de la terapéutica antimicrobiana. El reconocimiento de los patrones hemodinámicos prevalentes en el SS presente en esta población, junto con el conocimiento de los estudios complementarios pasibles de ser utilizados para diferenciar los mismos, nos guiará en la selección del tratamiento inotrópico que mejor se adapte a la hemodinamia del paciente.

Debido a la terapéutica recibida para su enfermedad de base, este grupo de paciente presenta diversa toxicidad (renal, cardíaca), que puede empeorar la evolución de los pacientes en SS; por lo que deben ser diagnosticadas oportunamente y llevar a cabo todas las medidas para prevenirlas, o disminuir su impacto (uso precoz de inotrópicos en pacientes con compromiso miocárdico; ajuste de medicamentos en paciente con falla renal, utilización precoz de terapias de reemplazo renal continuas en caso de ser necesario).

Todo esto, requiere un trabajo minucioso, que mejorará la evolución de los pacientes HO en SS.

Las complicaciones neurológicas son frecuentes en los pacientes con leucemia aguda.

Se debe considerar la patología hemato-oncológica en el diagnóstico diferencial de aquellos pacientes cuya principal manifestación son signos y síntomas neurológicos y reconocer las complicaciones directas e indirectas en el curso de la enfermedad, ya que cambia el abordaje y el pronóstico del paciente.

Es necesario remarcar la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de las CN agudas, no solo por la gravedad en ese momento inicial, sino también por las posibles secuelas a largo plazo que pueden derivar de ellas y que impactarán negativamente en la evolución del paciente.

El conocimiento de los factores relacionados con la aparición de CN facilita su diagnóstico precoz y su prevención.

Las complicaciones neurológicas de los pacientes HO son secundarias a varios procesos, algunos no bien conocidos y en otros pudiendo coexistir varios procesos al mismo tiempo. Esta complejidad hace difícil el correcto diagnóstico.

Muchas de las complicaciones son reversibles con un adecuado tratamiento, mejorando así su calidad de vida y su supervivencia. La mortalidad asociada es baja.

Por lo tanto, es necesario realizar estudios prospectivos que permitan definir con mayor exactitud estas complicaciones agudas y, sobre todo, las crónicas, para permitir así una mejor atención a estos pacientes y su entorno.

Los profesionales de cuidados críticos pediátricos deben ser plenamente conscientes de las nuevas modalidades de tratamiento para el cáncer y las toxicidades y riesgos asociados con esas terapias. Una asociación sólida entre los equipos de oncología y de cuidados críticos pediátricos será esencial para ayudar a lograr estos objetivos.

REFERENCIAS

1. Moreno F, Chaplin A. Registro oncopediátrico hospitalario argentino: Tendencia de Incidencia 2000-2016 Supervivencia a 5 años 2005-2011 Tendencia de Supervivencia secular: 2000-04, 2005-09 y 2010-14. 6a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2018. 100 p. ; 30 x 21 cm. ISBN 978-987-3945-55-7.
2. Duncan CN, Lehmann LE, Cheifetz IM, et al. Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(3): 261-267. doi:10.1097/PCC.0b013e3182720601.
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. [14.06.2010].
4. Vagace JM, de la Maya MD, Caceres-Marzal C, et al. Central nervous system chemotoxicity during treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 84(2): 274-286. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.04.003.
5. Adler A, Yaniv I, Solter E, et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28(1):23-28.
6. Cortes JA, Mejía R. (2019) Oncologic Emergencies in Pediatric Critical Care. In: Nates J., Price K. (eds) *Oncologic Critical Care*. Springer, Cham. doi:10.1007/978-3-319-74698-2_132-1
7. Lopez Sánchez D, Valle S, Ferrer AI, et al. Complicaciones neurológicas del paciente con cáncer. *Psicooncología*. 2011; 8 (1): 53-64. doi:10.5209/rev_PSIC.2011.v8.n1.5.
8. Badr MA, Hassan TH, El-Gerby KM, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett*. 2013;5(2):621-626. doi:10.3892/ol.2012.1072
9. Fraquelli L. Infecciones en pacientes oncológicos: Neutropenia febril. En: *Soporte clínico oncológico y cuidados paliativos en el paciente pediátrico - 1ª ed.* - Buenos Aires. Editor Cacciavillano, Walter. Instituto Nacional del Cáncer, 2013. 252 p.; 30 x 21 cm. ISBN 978-987-28811-1-5.
10. Keengwe IN, Stansfield F, Eden OB, et al. Paediatric oncology and intensive care treatments: changing trends. *Arch Dis Child*. 1999;80(6):553-555. doi:10.1136/adc.80.6.553

11. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine [published correction appears in *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1536. Skache, Sara [corrected to Kache, Saraswati]; Irazusta, Jose [corrected to Irazusta, Jose]]. *Crit Care Med*. 2009;37(2):666-688. doi:10.1097/CCM.0b013e31819323c6
12. Iturbide I, Santiago ML, Henain F, et al. Evaluación ecográfica de la vena cava inferior en los pacientes hemodinámicamente inestables. *Revista Argentina de Radiología*. 2017;81(3):209-213. doi: 10.1016/j.rard.2016.11.008.
13. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(8):1299-1306. doi:10.1002/pbc.24485
14. Pakakasama S, Surayuthprecha K, Pandee U, et al. Clinical practice guidelines for children with cancer presenting with fever to the emergency room. *Pediatr Int*. 2011;53(6):902-905. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03363.x
15. Xu XJ, Tang YM, Liao C, et al. Inflammatory cytokine measurement quickly discriminates gram-negative from gram-positive bacteremia in pediatric hematology/oncology patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):319-326. doi:10.1007/s00134-012-2752-4
16. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4427-4438. doi:10.1200/JCO.2012.42.7161
17. Hebbbar KB, Petrillo T, Fortenberry JD. Adrenal insufficiency and response to corticosteroids in hypotensive critically ill children with cancer. *J Crit Care*. 2012;27(5):480-487. doi:10.1016/j.jcrc.2012.03.013
18. Xu XJ, Tang YM, Song H, et al. Corticosteroid administration is associated with improved outcome of patients presenting high inflammatory cytokine levels during septic shock. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(12):2243-2248. doi:10.1002/pbc.25132
19. Demaret P, Pettersen G, Hubert P, et al. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):14. Published 2012 Jun 12. doi:10.1186/2110-5820-2-14
20. Netelenbos T, Massey E, de Wreede LC, et al. The burden of invasive infections in neutropenic patients: incidence, outcomes, and use of granulocyte transfusions. *Transfusion*. 2019;59(1):160-168. doi:10.1111/trf.14994
21. Clymen J, Manley P, Saad Ghafoor, Cardiac Dysfunction in Hematology Oncology and Hematopoietic Cell Transplant Patients (eds.). *Critical Care of the Pediatric Immunocompromised Hematology/Oncology Patient*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-01322-6_1.
22. Tosoni A, Dipchand AI, Mohseni-Bod H. The use of levosimendan in children with cancer with severe acute cardiac dysfunction: case series and a review of the literature. *Cardiol Young*. 2014;24(3):524-527. doi:10.1017/S1047951113000565
23. Lo Nigro L, Di Cataldo A, Schiliro G. Acute neurotoxicity in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) treated with intermediate risk protocols. *Med Pediatr Oncol*. 2000;35(5):449-455. doi:10.1002/1096-911x(20001101)35:5<449::aid-mpo2>3.0.co;2-x
24. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334(8):494-500. doi:10.1056/NEJM199602223340803
25. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21(7):1199-1206.
26. Fernández Laverde M, Mejía R, Gil Urrea E. Urgencias Hematooncológicas. Manual de la sociedad Latinoamericana de cuidados intensivos pediátricos. 2019.
27. Pommer L, Margossian S, Burke M. Diagnosis and treatment-related of acute leukemia. In: Duncan CN. *Critical care of pediatrics immunocompromised hematology/oncology patients*. 2019; 2:9-28.
28. Duncan CN. *Critical care of pediatrics immunocompromised hematology/oncology patients*. In: Clymer J *Neuro-oncologic emergencies*. 2019; 3: 29-30.
29. Martínez-Cayuelas E, Domingo-Jiménez R, Pascual-Gázquez JF, et al. Complicaciones neurológicas en población infantil con leucemia [Neurological complications in the population of children with leukemia]. *Rev Neurol*. 2015;60(3):108-114.
30. Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*. 2004; 62(11):2025-2030. doi:10.1212/01.wnl.0000129912.56486.2b
31. de Castro de Castro P, Vázquez López M. Accidentes cerebrovasculares en el niño y en el adolescente. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica*. Protocolos actualizados al año 2008.
32. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64(1): 16-35. doi:10.1097/00005792-198501000-00002.
33. el-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist*. 2007; 12(5): 518-523. doi:10.1634/theoncologist.12-5-518
34. Kreisl TN, Toothaker T, Karimi S, et al. Ischemic stroke in patients with primary brain tumors. *Neurology*. 2008; 70(24): 2314-2320. doi:10.1212/01.wnl.0000314648.82924.6f
35. Murros KE, Toole JF. The effect of radiation on carotid arteries. A review article. *Arch Neurol*. 1989; 46(4): 449-455. doi:10.1001/archneur.1989.00520400109029
36. Li SH, Chen WH, Tang Y, et al. Incidence of ischemic stroke post-chemotherapy: a retrospective review of 10,963 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006; 108(2): 150-156. doi:10.1016/j.clineuro.2005.03.008.
37. Wall JG, Weiss RB, Norton L, et al. Arterial thrombosis associated with adjuvant chemotherapy for breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Am J Med*. 1989; 87(5): 501-504. doi:10.1016/s0002-9343(89)80604-7
38. Scaravilli FC, Cook GC. Parasitic and fungal infections. In: Graham DI, Lantos D, editors. *Greenfield's neuropathology*, London: Arnold; 1997; 6: 543-8.