

TRATAMIENTO DE PACIENTES NEUTROPÉNICOS FEBRILES

INTRODUCCIÓN

Las infecciones bacterianas son una de las más frecuentes y serias complicaciones de la quimioterapia antineoplásica. La presencia de fiebre en el contexto de neutropenia severa se debe, en la mayoría de los casos, a infecciones bacterianas. El riesgo de infecciones se incrementa a medida que el recuento de polimorfonucleares desciende, siendo este máximo cuando el recuento es menor de 100 por mm^3 . La gravedad de las infecciones está también relacionada con la duración de la granulocitopenia, la respuesta al tratamiento empírico inicial es de alrededor del 90% para las neutropenias que duran menos de 7 días y de alrededor del 30% para aquellas que duran más de 14 días.

El tratamiento habitual de los pacientes neutropénicos febriles es la internación para la administración endovenosa de antibioticoterapia empírica hasta que la fiebre desaparece y la neutropenia resuelve, para la mayoría de los pacientes esta sigue siendo la recomendación actual.

En la última década se han publicado múltiples trabajos que identifican subgrupos de pacientes con bajo riesgo de sufrir complicaciones y/o muerte durante el episodio de neutropenia que podrían ser manejados menos agresivamente.

En el Instituto Ángel Roffo utilizamos un modelo de Talcott modificado, que hemos validado aplicándolo a 274 episodios de neutropenia febril, así logramos identificar un grupo de pacientes de bajo riesgo pasibles de tratamiento oral.

Aparte de estos pacientes de bajo riesgo, en la mayoría de los centros gran parte de los pacientes son de alto riesgo y requerirán tratamiento parenteral hasta que la fiebre y los signos de infección resuelvan y haya evidencias de recuperación medular. Numerosas publicaciones han demostrado que la monoterapia con cefalosporinas de tercera o cuarta generación y la piperacilina-tazobactam son eficaces y seguras para el tratamiento empírico inicial. Los carbapenems son también muy eficaces como monoterapia, pero en general se prefiere reservarlos como drogas de segunda línea ante la falta de respuesta y/o deterioro clínico.

Existe consenso además en que salvo situaciones muy puntuales es preferible no utilizar rutinariamente vancomicina en el tratamiento empírico inicial y/o ante la persistencia de fiebre al tercer día sin evidencia clínica y/o bacteriológica de infección por cocos Gram positivos. En centros que la utilizan por tener alta incidencia de infecciones por *Streptococcus* alfa hemolíticos, hay que tener en cuenta que las cefalosporinas de 4°, la piperacilina-tazobactam y los carbapenems ofrecen excelente cobertura para estos gérmenes.

DEFINICIONES

Neutropenia: recuento absoluto de (PMN) polimorfonucleares menor a $1.000/\text{mm}^3$ o un descenso del 25% en 24 hs en un paciente que ha recibido tratamiento mielosupresor.

Fiebre: un registro mayor o igual a $38,2^\circ\text{C}$ de temperatura axilar o 2 registros de 38°C separados por 4 horas.

Todo paciente neutropénico febril y/o con foco clínico sospechoso de infección deberá ser evaluado rápidamente y medicado en menos de 2 horas. La evaluación incluye:

- Historia clínica.
- Examen físico minucioso.
- Laboratorio con recuento de blancos con fórmula, plaquetas, hematocrito, urea, creatinina e ionograma.
- Rayos X de tórax.
- Cultivos: hemocultivos por 2 (si hay catéter, tomar 1 muestra a través de cada lumen del mismo), urocultivo, punción de sitios sospechosos de infección.

Otros cultivos se tomarán de acuerdo a la sospecha clínica (Ej.: si hay diarrea se tomará coprocultivo; si hay expectoración, esputo; si hay sospecha de meningitis, punción lumbar; etc.).

La placa de torax inicial puede obviarse en el paciente de bajo riesgo y sin síntomas y/o hallazgos semiológicos, salvo que presente riesgo de neumonía post-obstructiva o halla recibido tratamientos que lo pongan a riesgo de desarrollar compromiso intersticial pulmonar.

El próximo paso es evaluar el riesgo del paciente. De acuerdo a esta evaluación se dividirán los episodios de neutropenia y fiebre en bajo y alto riesgo.

Bajo riesgo

Se considerará un episodio de bajo riesgo si reúne las siguientes condiciones:

Pacientes ambulatorios Ausencia de comorbilidad

- Hipotensión arterial.
- Deshidratación.
- Shock.
- Vómitos > grado I.
- Diarrea > grado I.
- Trastornos hidroelectrolíticos severos (Na < 128 mE/l; K < 2,7 mE/l, hipercalcemia).
- Insuficiencia hepática: bil > 3.
- Sin insuficiencia respiratoria (taquipnea, pO₂ < 60 mm hg, etc.).
- Trastornos del sensorio.
- Mucositis igual o > grado III.
- Evidencia de sangrado.
- Cualquier otra condición que *per se* requiera internación.

Ausencia de los siguientes focos

- Neumonía.
- Foco abdominal.
- Sin Perianal.
- Celulitis > 5 cm.

Enfermedad de base no diseminada

Se considerarán con enfermedad de base diseminada a aquellos pacientes con leucemia o linfoma estadio IV o recaído, a menos que estén en remisión o respuesta respectivamente, o aquellos con tumores sólidos con extensas metástasis hepáticas, pulmonares o cerebrales.

La mayoría de los pacientes oncohematológicos deben ser considerados de alto riesgo.

Los pacientes de bajo riesgo comenzarán tratamiento con ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas, por vía oral más amoxicilina-clavulánico 1 gramo vía oral cada 12 horas.

Los pacientes permanecerán internados hasta completar estudios, constatar tolerancia y evolución en las primeras 12-24 horas. Serán evaluados por Infectología para programar, si fuera posible, la externación y su seguimiento.

Serán pasibles de manejo ambulatorio aquellos pacientes que además de ser de bajo riesgo reúnan las siguientes condiciones:

- Evaluación por Infectología.
- Tengan ayuda familiar.
- Vivan hasta 1,5 hs. del Instituto.
- Tengan movilidad vehicular y teléfono.

- Tengan provisión de antibióticos.
- Paciente y familia con antecedentes de cumplir con las pautas de tratamiento.

Al alta se los instruirá acerca de concurrir urgentemente al hospital si presentaran intolerancia digestiva (vómitos, diarrea) u otros signos de descompensación clínica. Se le recomendará al paciente que debe beber entre 2 y 3 litros de líquido por día, cantidad suficiente para producir orina clara y abundante. Se les proveerá una planilla de control térmico e indicaciones escritas.

Si el paciente es externado será evaluado por Consultorios Externos de Infectología o Guardia cada 48 horas, hasta que el recuento absoluto de PMN sea $\geq 500 \text{ mm}^3$ y luego de acuerdo a criterio médico hasta completar el tratamiento antibiótico.

Si el paciente presentara efectos adversos severos, falta de respuesta al tratamiento al 5° día o deterioro clínico será internado y recibirá tratamiento antibiótico intravenoso.

Para instituciones que no tengan experiencia con el manejo ambulatorio de pacientes neutropénico y/o no cuenten con la infraestructura necesaria para el correcto seguimiento de estos pacientes, se recomiendan otras alternativas tales como:

- a) Inicio endovenoso con monoterapia y pasaje temprano a vía oral a las 72 horas, si hay buena evolución clínica.
- b) Tratamiento oral internado hasta la recuperación de PMN y la desaparición de la fiebre.

No se utilizan factores estimulantes de colonias a menos que los recibiera previamente en forma profiláctica.

Alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo (todos aquellos que no reúnan criterios de bajo riesgo) iniciarán tratamiento endovenoso (EV) con ceftazidime (CTZ) 2 g cada 8 horas.

Se agregará amikacina EV 15 mg/kg/día en una sola dosis diaria, en caso de sepsis, hipotensión arterial y/o bacilo gram (-) en el directo de los hemocultivos.

Se agregará vancomicina EV 1 g cada 12 horas en caso de hipotensión arterial, sospecha de infección asociada a catéter. Son indicaciones relativas el uso de quinolonas previo y mucositis grave por ara C.

En caso de foco de piel y partes blandas se agregará clindamicina 600 mg EV cada 8 horas al tratamiento con CTZ .

Se asociará un antianaeróbico en caso de foco abdominal, gingivitis necrotizante o foco perianal, ornidazol 1 g cada 24 horas EV.

En caso de alergia a beta lactámico se utilizará uno de los siguientes esquemas:

- Ciprofloxacina 400mg EV c/12 hs + clindamicina 600 mg EV c/8 hs.
- Aztreonam (AZT) 2 g c/8 hs + vancomicina 1 g EV c/12 hs.
- AZT EV + Clindamicina EV.

Si se usó vancomicina en el tratamiento empírico inicial y no se documentan cocos gram positivos se debe considerar su suspensión a las 48-72 horas de tratamiento. Se desaconseja el uso de la vía intramuscular en estos pacientes. Se desaconseja el uso de AZT como monoterapia.

Se debe aclarar que no existe un esquema empírico inicial ideal, cada centro debe elegir aquel que necesite de acuerdo a la población de pacientes que maneje y a sus aislamientos bacteriológicos.

Se agregará anfotericina B a aquellos pacientes que persistan neutropénicos y febriles más allá del quinto-séptimo día de tratamiento antibiótico, también a aquellos que presenten infiltrados pulmonares que progresan intraneutropenia. En el paciente persistentemente febril sin evidencias clínicas de foco, se recomienda la realización de tomografía computada de tórax, abdomen superior, y senos paranasales, ya que estas tienen mayor sensibilidad que los estudios radiológicos convencionales, el hallazgo de nódulos subpleurales , lesiones con signo del halo o nódulos que se cavitan en la evolución son muy sugestivas, aunque no patognomónicas de aspergillosis pulmonar invasiva. También se considera sospechoso de infección micótica a la sinusitis que aparece en el curso de una neutropenia prolongada. En estas situaciones aparte del agregado empírico de antifúngico se debe considerar la realización de un procedimiento diagnóstico, fundamental para determinar el agente etiológico y así definir el tratamiento más apropiado (anfotericina B, imidazolicos en caso de hongos resistentes a la anfotericina B,

tratamientos combinados, tratamiento quirúrgico, etc.). Se encuentran en evaluación técnicas no invasivas, las más promisorias son la detección seriada de galactoman en sangre y la PCR en sangre y en otras muestras.

La dosis inicial de Anfotericina B es de 0,5-0,8 mg/kg/día, si hay sospecha de aspergilosis la dosis será de 1,5 mg/kg/día. En caso de intolerancia grave a la anfotericina B, a pesar de la premedicación (ibuprofeno, esteroides, meperidina y antihistamínicos), insuficiencia renal o falta de respuesta de la infección fúngica se puede considerar el uso de alguna de las formulaciones lipídicas de Anfotericina B. Se han desarrollado nuevas drogas antifúngicas como las equinocandinas y un nuevo imidazólico el voriconazol muy activos frente a *Cándida spp* y *Aspergillus spp*, no son nefrotóxicos, y el voriconazol atraviesa la barrera hematoencefálica y se puede administrar por vía oral. La experiencia clínica con estas drogas es aún limitada y se debe consultar al especialista para su uso apropiado.

Se debe sospechar colitis neutropénica ante la presencia de dolor abdominal, en este caso se recomienda el agregado de un antianaeróbico. Para documentar este foco y descartar otros posibles cuadros intraabdominales se recomienda realizar una ecografía o tomografía computada de abdomen, el hallazgo característico es el engrosamiento de las paredes del colon. El tratamiento es médico con antibióticos y reposo digestivo; el tratamiento quirúrgico se reserva para los casos de perforación de víscera hueca, sangrado masivo o sepsis grave no controlada. Se debe evitar, en lo posible el uso de drogas que retardan el tránsito intestinal como los opiáceos.

Se muestran en los siguientes algoritmos como modificar el tratamiento de acuerdo a las diversas situaciones clínicas (Adaptado de Pizzo, 1993) y el manejo subsecuente de los pacientes de acuerdo a la recuperación de polimorfonucleares.

En pacientes oncohematológicos y/o con foco pulmonar o abdominal más predicción de neutropenia prolongada se considerará el uso de factores estimulantes de colonias.

COMENTARIOS

El paciente que continúa neutropénico y permanece afebril por 5-7 días y ha completado 10-14 días de antibióticos puede suspender tratamiento en caso de que se encuentre clínicamente estable, sin evidencia de foco, sin mucositis importante ni sangrado y si no requiere tratamiento quimioterápico en ese momento. Suspendidos los antibióticos debe ser evaluado cuidadosamente y en caso de presentar fiebre debe reiniciar tratamiento antibiótico endovenoso en forma urgente.

Los pacientes que fueron evaluados inicialmente como de alto riesgo por presencia de una comorbilidad que resuelve rápidamente con el tratamiento (ej.: vómitos que ceden con antieméticos) son pasibles de pasar a tratamiento oral aún antes de recuperar PMN y de ser externados si reúnen criterios para ello.

Una mención especial merece el uso de quinolonas profilácticas en el paciente neutropénico afebril. Se desaconseja su uso terminantemente debido a que no modifica la mortalidad relacionada a episodios de neutropenia y fiebre, genera aparición de bacilos gram negativos resistentes a las mismas, aumenta la colonización con hongos e impide su uso para episodios de bajo riesgo y/o para pasar precozmente a tratamiento oral con estas drogas. Sólo se considerará su uso en casos muy seleccionados en que haya falta de integridad de la piel, focos infecciosos presentes asociados a quimioterapia con alto riesgo de producir neutropenia. En estos casos se recomienda consultar a Infectología. La profilaxis antifúngica solo se indicará en pacientes que han recibido trasplante de médula y con alto riesgo de infecciones fúngicas. En caso de que en episodios previos de neutropenia febril se hubiera documentado infección por *Aspergillus spp*. Se reinstaurará tratamiento antifúngico durante el episodio de neutropenia.

Finalmente, esta guías deben ser adaptadas con cuidadoso criterio clínico a cada paciente en particular.

COMPRESIÓN MEDULAR

INTRODUCCIÓN

La compresión medular (CM) es la segunda complicación neurológica más frecuente luego de las metástasis cerebrales. Aproximadamente el 5% de los pacientes con cáncer tiene metástasis epidurales en la autopsia, con una incidencia anual de 20.000 nuevos casos en EE.UU.

Esta es la primera manifestación de enfermedad en aproximadamente 10% de los casos. Casi la mitad de la CM se origina de cáncer de mama (21%), pulmón (19%) y próstata (10%). Otros cánceres frecuentes incluyen, linfoma (8%), sarcoma (7%), riñón (6%), mieloma múltiple (4%) y melanoma (4%).

Si no se trata, progresa inexorablemente causando parálisis, trastornos sensitivos e incontinencia esfinteriana.

El factor pronóstico más importante es el estado neurológico al momento del diagnóstico. La supervivencia media varía de 3 a 6 meses y más de 30% de los pacientes están vivos al año del diagnóstico.

CLASIFICACIÓN

La CM puede originarse de:

- a) Metástasis intramedulares.
- b) Metástasis leptomeningeas (que son extramedulares e intradurales) y,
- c) metástasis epidurales.

La CM más frecuente es la que se origina de las metástasis epidurales. La compresión epidural típicamente tiene origen en una de las siguientes localizaciones:

1. Cuerpo/láminas/Apófisis vertebral.
2. Espacios paravertebrales (10-15%), o raramente.
3. El espacio epidural mismo.

En la columna vertebral, la CM se produce a nivel *dorsal* en el 70% de los casos; a nivel *lumbar* en el 20% de los casos y *cervical* en el 10%. Muchos estudios han demostrado que la compresión ocurre en múltiples sitios no contiguos en 10-38% de los casos.

Existen dos explicaciones de la alta frecuencia de metástasis en columna vertebral.

1. La rica concentración de factores de crecimiento en el estroma de la médula ósea parecen estimular la proliferación de células malignas *in vitro*.

2. Se ha demostrado que el plexo venoso vertebral drena las vísceras torácicas, abdominales y pelvianas cuando la presión intraabdominal aumenta, como ocurre con la tos o la maniobra de Valsalva.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INJURIA NEUROLÓGICA

En modelos animales de compresión epidural, se demostró que la compresión del plexo venoso vertebral causa edema vasogénico en la médula espinal, hemorragia venosa, pérdida de la mielina e isquemia. El edema vasogénico se acompaña de un aumento de la síntesis de prostaglandina E₂. Esto puede ser inhibido por corticoides, AINEs y antagonistas de la serotonina como la ciproheptadina.

CLÍNICA

En el 95% de los pacientes, el síntoma inicial es el dolor, que puede preceder a la compresión por meses o días. El dolor está casi siempre cerca del sitio de compresión; habitualmente es constante y progresivo, y se exacerba con el paciente en posición supina (al

contrario de lo que ocurre con las herniopatías), con los movimientos, la maniobra de Valsalva y la flexión del cuello.

El otro síntoma más común es la *paresia* (70-80%), a menudo con o precedido de parestesias o disminución de la sensibilidad (50-60%).

La *disfunción autonómica* aparece tardíamente y se ve entre 10-70% de los casos. En el momento de la presentación, son *ambulatorias* entre 11-48% de los pacientes, *parapáréticos*, el 32-63% y *parapléjicos*, un 10-48% de los casos.

Pueden encontrarse al examen físico reflejos tendinosos hiperactivos y repuesta plantar extensora, que confirman la alteración del tracto corticoespinal. También el nivel sensitivo identifica la alteración del tracto espinotalámico. Además, la percusión de la columna vertebral puede provocar dolor en el sitio del compromiso vertebral, que ocurre en el 32-74% de los casos.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La CM es una emergencia oncológica y requiere una evaluación y un tratamiento rápido.

Radiografía

La Rx detecta anormalidades entre un 70-85% de los pacientes con CM, pero un Rx normal no excluye el diagnóstico. Alrededor de un 60% de los linfomas y un 65% de los tumores pediátricos tienen Rx normales. Sin embargo, las radiografías anormales se ven más frecuentemente en cáncer de mama (94%), cáncer de pulmón (74%) y próstata. Las características que se correlacionan con CM son:

- Colapso vertebral > 50%: 85% de los casos.
- Lesión pedicular: 31% de los casos.
- Tumor limitado al cuerpo vertebral sin colapso: 7% de los casos.

Un paciente oncológico con dolor en columna, sin déficit neurológico y mts. en la Rx, tiene un riesgo de desarrollar compresión medular en un 60%, el mismo paciente con Rx normal, un 10%.

Centellograma óseo

Es más sensible que la Rx pero su especificidad es del 53%, con una alta tasa de falsos positivos. En pacientes asintomáticos con Rx y centellograma negativos, el riesgo de presentar una CM es del 1%. El centellograma óseo no es necesario en presencia de signos neurológicos y Rx anormales, sin embargo, podía indicar tumor en otros sitios del esqueleto. Además no indica el nivel de compresión.

Tomografía

Es más sensible y específica que la Rx y el centellograma óseo a distinguir enfermedad vertebral benigna de enfermedad maligna y en identificar masas paravertebrales. La tomografía computada (TC) puede ser usada para investigar dolor de etiología no aclarada, inexplicable o anormalidades en la Rx o centellograma en pacientes con cáncer, quienes tienen examen neurológico normal. Sin embargo, la mielografía o la resonancia magnética nuclear (RMN) es superior a la TC en evaluar una compresión medular.

Mielografía

Hace dos décadas la mielografía radioisotópica (MR) era el procedimiento de elección para evaluar el canal espinal y diagnosticar CM. Actualmente, la RMN es usada habitualmente para obtener imágenes del canal espinal. La MR es un estudio invasivo que requiere punción lumbar, la cual puede asociarse con un rápido deterioro neurológico en un 16-24% de los casos.

En caso de bloqueo completo, la mielografía no puede delimitar el extremo superior de la lesión y requiere una punción cisternal (a nivel C1-C2) para una visualización completa. También cuando hay 2 o más áreas de CM es casi imposible examinar las áreas intervinientes con la mielografía. Tampoco puede identificar un tumor paraespinal y se requiere de una TC para identificar y delimitar los campos de irradiación

Resonancia

Es el estudio standard para el diagnóstico. No es un procedimiento invasivo. Puede identificar la extensión paraespinal del tumor y es sensible para delimitar los campos de radioterapia. Además, puede identificar otras leptomeníngeas e intramedulares con el gadolinio.

TRATAMIENTO

La finalidad del tratamiento es la paliación. Los objetivos son:

- Regresar a la ambulación.
- Prevención de la progresión de la injuria neurológica.
- Control local del tumor, y
- control del dolor.

No hay recomendaciones absolutas para el tratamiento debido a la falta de estudios randomizados buenos.

Corticoides

Se debe comenzar con corticoides si se sospecha de compresión medular debido que mejoran rápidamente el dolor y la función. La *dexametasona* es la droga de elección y la dosis varía de *moderada* (32 mg/día) a *alta* (96 mg/día). Mientras que algunos prescriben las dosis altas de esteroides para todos los pacientes con CM, otros reservan las dosis altas para pacientes con injuria neurológica profunda o rápidamente progresiva.

En general, las recomendaciones para el uso de corticoides son las siguientes:

- Hay evidencia que la dexametasona en dosis altas (96 mg/día) es un tratamiento efectivo adjunto a la radioterapia en mejorar la ambulación postoperatoria, pero presenta una probabilidad moderada para toxicidad severa.
- Hay evidencia que la dexametasona no necesita ser dada a pacientes ambulatorios y asintomáticos con CM radiográfica y que reciben radioterapia.
- No hay estudios que comparan la eficacia de la metilprednisolona y la dexametasona, y no hay evidencia directa que la metilprednisolona sea un adyuvante útil de la radioterapia (RT) en el tratamiento de la compresión medular.

Cirugía

(Ver Pautas de Laminectomía.) Históricamente fue la intervención de elección pero cayó en desuso por la alta tasa de inestabilidad espinal y de pobres resultados en pacientes ambulatorios, comparado con RT sola. La ventaja de la *resección del cuerpo vertebral (RCV)* con estabilización es que mantiene la integridad estructural de la columna así también como remueve el tumor del tejido óseo. Sin embargo, tiene la desventaja de complicaciones y de mortalidad perioperatoria mayores dado que la cirugía es más agresiva. No hubo ningún estudio que evaluara estas técnicas entre sí. El consenso es que la estrategia y la necesidad de estabilización es caso-dependiente; pero más a menudo se realiza RCV con estabilización de columna vertebral.

Las indicaciones precisas de la cirugía en la CM son:

- CM en pacientes sin diagnóstico previo de cáncer.
- CM en un área previamente irradiada.
- Deterioro neurológico durante el tratamiento radiante; y
- pacientes con inestabilidad espinal o compresión por fragmento óseo.

Radioterapia

La radioterapia (RT) juega un rol central en el tratamiento de la CM. Los objetivos del tratamiento son:

- Descompresión de las estructuras neurológicas a través de la citorreducción tumoral.
- Prevención de progresión neurológica,
- alivio del dolor, y

- prevención de recurrencia local.

La RT reduce el dolor en el 70% de los casos, mejora la función motora en un 45-60% y revierte la paraplejía en manos del 10% de los casos. La dosis más comúnmente administrada es de 3.000 cGy en dos semanas, pero hay distintos esquemas de administración (2.800 cGy en 7 días; 1.500 cGy en 3 días y luego 1.500 cGy en 5 días) y ningún régimen ha demostrado superioridad sobre los otros.

Los pacientes que no tienen inestabilidad espinal ni compresión por fragmento óseo, y que están ambulatorios antes del tratamiento, tienen resultados equivalentes con RT y cirugía, pero por la mayor mortalidad y tasa de complicaciones de la cirugía, se apoya el uso de RT en pacientes ambulatorios.

Los pacientes que están paréticos tienen mejores resultados luego de la Resección del Cuerpo Vertebral comparado con RT, con tasas de respuestas del 63% y del 53% respectivamente. Sin embargo, dada la alta tasa de complicaciones de la cirugía, se recomienda la RT.

Si el paciente no tiene diagnóstico oncológico, se recomienda la descompresión quirúrgica para obtener material para el estudio anatomopatológico. Sin embargo, dados resultados similares de la RT en pacientes ambulatorio y paraparéticos, un intento de obtener un biopsia no debería ser contraindicada para evitar el riesgo de una cirugía innecesaria.

En pacientes asintomáticos con hallazgos radiológicos de CM, hay evidencia que apoya el uso de RT profiláctica.

En resumen las *recomendaciones terapéuticas para la compresión medular* son las siguientes:

1. Radioterapia sola

- Pacientes con tumores radiosensibles (linfoma, mieloma múltiple, seminoma, cáncer de pulmón a pequeñas células, neuroblastoma o sarcoma de Edwing).
- Compromiso espinal sin deterioro neurológico.
- Múltiples sitios de compresión medular.
- Expectativa de vida igual a 3 meses
- Pacientes con paraplejía mayor de 12-24 horas de evolución.
- Condiciones comórbidas que excluyan la cirugía.

2. Cirugía sola

- Compresión medular en un área previamente irradiada.
- Deterioro neurológico progresivo durante tratamiento radiante.

3. Cirugía + radioterapia

- Tumor paravertebral con extensión directa.
- Pacientes con inestabilidad vertebral (*) o compresión por fragmento óseo.

4. Quimioterapia

- Tumores quimiosensibles en asociación con radioterapia o cirugía.
- Recaída de tumor quimiosensible en sitios de cirugía o radioterapia previa.

(*) Inestabilidad vertebral es una de las siguientes condiciones:

1. Más del 50% de colapso de un cuerpo vertebral.
2. Colapso de 2 o más cuerpos vertebrales adyacentes.
3. Compromiso tumoral de la región media (pared posterior del cuerpo vertebral y ligamento longitudinal posterior) y de la región posterior (arco neural, facetas ligamentarias y ligamentos supra e interespinosos).

HIPERCALCEMIA

Es la emergencia metabólica más frecuentemente asociada al cáncer. Ocurre en el 10 al 20% de los tumores en los tumores sólidos suele acompañar los estadios terminales de la enfermedad, 40 al 50% en cáncer de mama y mieloma, 12% del total de las hipercalcemias tumorales corresponde al cáncer de pulmón especialmente el tipo epidermoide y excepcionalmente en el cáncer de colon.

PATOFISIOLOGÍA

Es el resultado de:

1. El aumento de la absorción gastrointestinal de calcio.
2. La disminución de la excreción del calcio por el riñón.
3. El aumento de la resorción ósea de calcio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Varias enfermedades se asocian a la hipercalcemia.

Lo más importante es hacer diagnóstico diferencial con hiperparatiroidismo primario, se observa un aumento de la concentración sérica de paratohormona en esta patología.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas generales

- Deshidratación.
- Anorexia.
- Pérdida de peso.
- Prurito.

Sistema nervioso central

- Fatiga.
- Somnolencia.
- Hipotonía.
- Miopatía proximal.
- Cambios en el estado mental.
- Convulsiones.
- Coma.

Cardiovascular

- Bradicardia.
- Acortamiento del QT.
- Prolongación del QT.
- Onda T.
- Arritmias auriculares o ventriculares.

Gastrointestinales

- Náuseas y vómitos.
- Constipación.
- Íleo.
- Pancreatitis.
- Dispepsia.

Renales

- Poliuria.
 - Nefrocalcinosis.

ETIOPATOGENIA

Hay tumores que secretan una proteína ectópica y ciertos que liberan una proteínas con actividad de PTH. Pg E tiene actividad reabsortiva a nivel óseo *in vitro*.

Hay hormonas que inducen picos de hipercalcemia, por ejemplo en el cáncer de mama.

Hay factores activadores de osteoclastos.

Factores de crecimiento tumoral (TGF) alfa y beta son potentes en la resorción del hueso.

Interleukina I (IL 1).

IL 1 tiene una potente acción osteoclástica.

TRATAMIENTO

Lo primero es tratar a la patología de base.

El valor del calcio total mayor a 10,5 mg/dl requiere tratamiento inmediato. Ver cuadro página siguiente.

1. Hidratación: administrar solución salina isotónica con el plasma de 3,5 a 4 litros por día.

2. Luego de la hidratación puede ser indicada furosemida para facilitar la excreción urinaria de calcio. Inhiben la resorción de calcio en el asa delgada de Henle. Los diuréticos tiazídicos *nunca deben* ser usados porque estimulan la reabsorción en el túbulo distal. Debe administrarse entre 80-100 mg EV cada 2 hs.

3. Terapia específica que tiene como objetivo inhibir la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

a) Bifosfonatos: se unen a la hidroxiapatita en el hueso e inhiben la disolución de los cristales. Deben ser administrados endovenosos por su poca absorción intestinal que es < al 10%.

Hay dos tipos:

Etinodrato: debe darse 7,5 mcg/kg en 4 hs. Por 3 a 7 días; la concentración de calcio comienza a disminuir a las 48 hs. Su nadir es a los 7 días. Como efecto adverso se observa un ligero aumento de la creatinina y de los fosfatos.

Pamidronato: es el más potente. La dosis es de 15-45 mg/días en infusión lenta por 6 días 90 mg en infusión de 24 hs. Por vía oral la dosis es de 200 mg/día por 5 días.

Efectos adversos: aumento transitorio de la temperatura hasta en 2 grados; leucopenia transitoria y disminución de los niveles de fosfatos.

b) Calcitonina: inhibe la resorción ósea y aumenta la excreción renal de calcio.

Dosis de 200-400 U/día, cada 12 horas por vía SC o IM. Es un agente débil y de corto efecto y tiene un importante efecto sobre el dolor metastásico de origen óseo.

c) Nitrato de galio: muy nefrotóxico, no tenemos experiencia en el Instituto Roffo.

d) Glucocorticoide: beneficios en cáncer de origen hematológico o intoxicación por vitamina D. Son útiles inhibiendo el crecimiento del tejido linfoideo.

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR

El síndrome de vena cava superior (VCS) es la manifestación clínica de la obstrucción del flujo sanguíneo a través de la vena cava superior, en forma parcial o completa, hacia la aurícula derecha.

La VCS posee una pared fina, y la sangre en ella circula a bajas presiones, por lo tanto es fácilmente colapsable y vulnerable a cualquier lesión ocupante del espacio en su vecindad.

Los signos y síntomas característicos de este síndrome puede desarrollarse súbita o gradualmente cuando se comprime, invade o trombosa la VCS, por los procesos que tienen lugar en el mediastino superior.

Causas de oclusión de la luz:

- trombosis intrínseca: idiopática o primaria,
- compresión extrínseca: asociada o no a trombosis secundaria,
- fibrosis mediastínica,
- invasión directa tumoral.

ETIOLOGÍA

Las enfermedades malignas son la causa más frecuente de este síndrome. El porcentaje de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer varía entre un 78% y un 86%, correspondiendo el 65% a cáncer de pulmón.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Enfermedades malignas	76-86%
• Cáncer de pulmón.....	65%
Células pequeñas	38%
Carcinoma epidermoide	26%
Adenocarcinoma	14%
Células grandes	12%
Sin clasificar	9%
• Linfoma	8%
No Hodgkin,	
Cél. Grandes	33%
• Otros tumores de mediastino	5%
Timoma	
T. de células germinales	
• Carcinomas metastásicos	5%
Ca. de mama	
Ca. de esófago avanzado	
Enf. no neoplásicas	22%
• Fibrosis mediastinal: histioplasmosis	
• Fenómenos trombóticos:	
Catéteres venosos centrales.	

CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas dependerán de la eficacia de la circulación colateral desarrollada, siendo el sistema de la vena ácigos el más importante. Por ello, la obstrucción de la VCS por encima de la vena ácigos tendrá menor traducción clínica, que si se localiza bajo ésta. A pesar de estas vías colaterales la presión venosa suele estar elevada y se manifiesta clínicamente de forma variada

La disminución del retorno venoso en el territorio de la VCS produce el aumento retrógrado de la presión venosa en la cabeza, el cuello y miembros superiores. Esto se manifiesta con la tríada clásica del síndrome de VCS que incluye:

- edema en esclavina (cara, cuello y ambas regiones supraclaviculares),
- cianosis en cara y extremidades superiores,
- circulación colateral toracobraquial.

El síntoma más frecuente y precoz es la disnea, la cual se caracteriza por empeorar con el decúbito.

Frecuencia de signos y síntomas

Disnea	63%
Sensación de edema facial, presión en la cabeza.....	50%
Tos	24%
Edema de brazos.....	18%
Dolor torácico.....	15%
Disfagia	9%

Otras manifestaciones son: somnolencia, cefalea, acúlenos, sensación vertiginosa, lagrimeo, hasta pueden llegar a presentarse alucinaciones y convulsiones.

La masa tumoral causante de la compresión de la VCS puede originar otros signos y síntomas que constituyen el síndrome mediastínico.

SÍNDROME MEDIASTÍNICO

- Dolor retroesternal que mejora con la posición genupectoral.
- Neuralgias intercostales.
- Dolor referido a hombro, paresia diafragmática e hipo por afectación de las fibras sensitivas del nervio frénico.
- Ronquera y voz bitonal por afectación del nervio recurrente.

HALLAZGOS FÍSICOS MÁS FRECUENTES

•Ingurgitación yugular	66%
•Circulación colateral	54%
•Edema facial	46%
•Cianosis	20%
•Plétora facial	19%
•Edema en los brazos.....	14%

Es típico que en el síndrome de VCS las venas yugulares no laten (diagnóstico diferencial con: taponamiento pericárdico y la insuficiencia cardíaca congestiva).

Otros signos que pueden estar presentes: taquipnea, parálisis de cuerdas vocales, síndrome de Claudio Bernard Horner (ptosis, miosis y enoftalmos). La presencia de estridor laríngeo y coma sugieren tratamiento inmediato.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO

1. Examen clínico.
2. *Rx de tórax*: sólo el 16% de los pacientes estudiados tenían Rx de tórax normal. Las anomalías radiográficas más frecuentes son: ensanchamiento del mediastino superior y derrame pleural.
3. *TAC*: la exploración con tomografía puede facilitar información más detallada sobre el SVCS y sus características, así como sobre otras estructuras críticas, tales como bronquios y medula espinal.
4. *Angioresonancia*: en más de la mitad de los pacientes, el SVCS aparece antes de establecerse el diagnóstico oncológico primario. Las técnicas más empleadas para realizar un diagnóstico etiológico son:
 - Citología de esputo.
 - Biopsia transtorácica percutánea con aguja fina bajo control TAC.
 - Mediastinoscopia.

- Toracotomía.
- Otras: según los hallazgos en la exploración física.
Toracocentesis: en caso de existir derrame pleural.
Biopsia ganglionar: ganglio accesible sospechoso.
Biopsia de médula ósea.
Broncoscopia.

TRATAMIENTO

Se intenta, siempre y cuando el estado del paciente lo permita, disponer de un diagnóstico histológico correcto. El síndrome de VC es una emergencia médica que puede ocasionar consecuencias fatales, de acuerdo con el tiempo en que se desarrollen los signos y síntomas. Sin embargo, recientes análisis sugieren que la obstrucción de la VCS por sí sola no suele representar una emergencia absoluta que requiera tratamiento sin un diagnóstico específico.

La finalidad del tratamiento no consiste sólo en mitigar los síntomas, sino también en intentar curar el proceso maligno primario.

Medidas de carácter general

Objetivo: aliviar temporalmente los síntomas.

- Reposo en cama, con la cabeza elevada
- Administración de oxígeno
- Administración de esteroides: dexametasona 6-10 mg VO o EV, cada 6 hs., como medida paliativa temporal. Si bien su eficacia no ha sido nunca debidamente evaluada, puede mejorar la obstrucción, disminuyendo una posible reacción inflamatoria asociada con el tumor.
- Administración de diuréticos.

Radioterapia

Se ha propuesto como tratamiento habitual para la mayoría de los pacientes con SVCS.

Se utiliza como tratamiento inicial cuando no se puede conseguir un diagnóstico histológico y el estado del paciente se está deteriorando. El síndrome puede ser la manifestación más precoz de la afectación invasiva de otras estructuras críticas del tórax, tales como los bronquios. En dichas circunstancias, es necesario administrar radioterapia sin mayor dilación.

El esquema de fraccionamiento de la radioterapia suele incluir dos o cuatro fracciones iniciales elevadas de 300-400 cGy, seguidas por fraccionamientos convencionales hasta alcanzar una dosis total de 3000-5000 cGy. Con las fracciones iniciales elevadas se observó una mejoría sintomática al cabo de un máximo de dos semanas. Se sugiere que esta mejoría no se debe siempre a la mejoría del flujo a través de la VCS, sino probablemente también al desarrollo de colaterales venosas, una vez que ha disminuido la presión en el mediastino.

Cáncer de pulmón a pequeñas células: la secuencia con quimioterapia inicial consigue una rápida reducción del tumor y puede eliminar la necesidad de irradiar un gran volumen de tejido pulmonar.

Linfoma no Hodgkin: en estos tumores cuando comprometen el mediastino la quimioterapia sería el tratamiento de preferencia, dado que posee acción terapéutica tanto en el ámbito local como sistémico, aunque se sugiere que la consolidación local con radioterapia podría ser beneficiosa en pacientes con linfomas a células grandes y masa mediastínicas superiores a 10 cm.

Etiología no maligna: la obtención de un diagnóstico lleva mucho más tiempo, los síntomas suelen aparecer mucho antes que el paciente solicite atención médica y la tasa de supervivencia es mucho mayor (sobrevida media: 9 años vs. 5 meses en caso de pacientes con Ca. de pulmón).

Trombosis por catéteres: el tratamiento con:

1. estreptoquinasa, uroquinasa o activador tisular del plasminógeno puede conseguir la lisis del trombo fresco;
2. heparina y anticoagulantes orales pueden reducir el tamaño del trombo y prevenir su crecimiento;

3. la retirada del catéter es aconsejable;
4. trombectomía transluminal percutánea o quirúrgica.

Fibrosis mediastinal: histoplasmosis (enfermedad activa): el tratamiento con ketoconazol puede prevenir el SVCS recurrente.

Otras: bocio retroesternal, aneurisma aórtico: con tratamiento quirúrgico se puede eliminar la obstrucción.

DERRAME PERICÁRDICO MALIGNO

INCIDENCIA

El compromiso maligno del corazón y/o pericardio es una entidad común en los pacientes con cáncer avanzado y su prevalencia ha sido descrita en un considerable número de estudios autópsicos.

Dentro de las neoplasias que más frecuentemente comprometen a esas estructuras se encuentran en orden decreciente:

- Pulmón
- Mama
- Leucemia
- Linfoma no Hodgkin
- Linfoma Hodgkin
- Melanoma
- Primarios gastrointestinales
- Sarcoma

El derrame pericárdico de las enfermedades neoplásicas es considerado evento preterminal. Se produce como consecuencia de metástasis en pericardio y/o miocardio o en estructuras contiguas a los mismos.

FISIOPATOLOGÍA

Normalmente dentro del saco pericardio hay 50 ml de líquido que actúa como lubricante. Las metástasis y/o masas tumorales mediastinales que contactan directamente sobre las hojas del pericardio comprometerían el drenaje linfático o venoso del corazón. Esta dificultad del drenaje produce un aumento de la presión intrapericárdica en relación con la masa miocárdica y el volumen intravascular existiendo por ello, una trasvasación de líquido que pasa al pericardio, ubicándose en ese espacio que de virtual pasa a ser real. La localización de las metástasis puede ser focalizada o difusa.

CLÍNICA

Síntomas

Dentro de la sintomatología se encuentran en orden decreciente de presentación para esta patología y según nuestra experiencia:

- Disnea progresiva, mientras avanza la enfermedad pericárdica.
- Tos irritativa.
- Dolor torácico.
- Ortopnea, máxima expresión de la disnea antes descrita.
- Astenia progresiva.
- Mareos.

Para los casos de taponamiento cardíaco (verdadera emergencia clínico-quirúrgica) grado más severo de derrame pericárdico, la sintomatología, es muy errática por lo dramático de la situación, pero los síntomas más frecuentes se enumeran a continuación:

- Ansiedad
- Ataque agudo de pánico
- Dolor torácico

- Disnea
- Posición en plegaria mahometana
- Congestión venosa facio-cervical
- Cianosis
- Plétora venosa visceral

Signos

En los pacientes sintomáticos, la signología es difícil de determinar, y muchas veces esta ausente. Sin embargo, en un examen físico minucioso se puede encontrar:

- Distensión venosa yugular, sin colapso inspiratorio, que con la inspiración aumenta la plétora venosa (signo de Kussmaul).
- Pulso paradójal.
- Disminución de más de 10 mm de Hg de la presión sistólica con inspiración moderada.
- Área cardíaca aumentada en su tamaño por medio de la percusión.
- Ruidos cardíacos aislados o apagados.
- Arritmias (taquicardia).
- Frote pericárdico, cuando tiene escaso líquido y todavía esta en una etapa de pericardiopatía neoplásica infiltrativa.
- Hepatoesplenomegalia con p sin ascitis.
- Edemas periféricos.

DIAGNÓSTICO

Radiografía

Como se trata de un método complementario poco específico para esta patología en particular, cuando en forma incidental en un paciente con neoplasia pulmonar, mamaria o linfomatosa, con o sin sintomatología se observa en una teleradiografía de tórax, proyección de frente, un aumento de la sombra de la silueta cardíaca en forma de botellón, sobre todo el contorno derecho superior, se debería descartar derrame pericárdico.

Una radiografía con característica de normalidad no excluye el diagnóstico de derrame pericárdico. Los signos clásicos de este son:

- Agrandamiento de la sombra cardíaca en botellón.
- Senos costofrénicos elevados sobre el nivel diafragmático y puntas de estas reflexiones pericárdicas redondeadas.

Topografía

El uso regular de topografías de tórax para la estadificación de las neoplasias pulmonares o linfoproliferativas, demuestran en forma incidental el hallazgo de derrames pericárdicos sintomáticos o compromiso infiltrativo del pericardio temprano. Aumenta la sensibilidad y especificidad con respecto a la radiografía de tórax.

Las imágenes que hacen el diagnóstico probable de compromiso pericárdico son las siguientes:

- Líquido hiperdenso entre las hojas del pericardio.
- Engrosamiento pericárdico localizado o difuso.
- Masas contiguas al pericardio que lo comprometen directamente o infiltrando tejidos blandos intermedios entre estas estructuras.
- Compromiso ganglionar metastásico correspondiente al grupo ganglionar encargado del drenaje linfático del corazón y pericardio.

Ecografía

Representa el método complementario menos invasivo, más económico, más rápido, que se puede efectuar al lado de la cama del paciente. Además, es el método que actualmente tiene mayor sensibilidad y especificidad en cuanto al diagnóstico y cuantificación del volumen del líquido pericárdico.

Su uso es indispensable para el tratamiento del mismo, dado que sirve de guía visual en punción y extracción de líquido.

La patente ecografía de "swimming heart" es importante ya que preanuncia el taponamiento y es indicación precisa de pericardiocentesis para evitar el evento catastrófico.

Electrocardiograma

En la pericarditis neoplásica, los cambios que se ven con más frecuencia y en orden decreciente de presencia son:

- Taquicardia.
- QRS prematuros.
- QRS de bajo voltaje.
- Cambios no específicos en el segmento ST o en la onda T.
- Fibrilación auricular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de derrame pericárdico maligno se debe hacer con las siguientes entidades clínicas:

- Síndrome de vena cava superior
- Pericarditis post-radioterapia
- Una amplia variedad de entidades no neoplásicas como lo son:
- Pericarditis virósicas.
- Pericarditis constrictiva.
- Infarto de miocardio.
- Colagenopatías.
- Uremia.
- Mixedema.

Historia natural y pronóstico

La mayoría de las metástasis miocárdicas y pericárdicas son clínicamente silentes y aproximadamente dos tercios de estos pacientes no son diagnosticados antes de morir. El pronóstico está en relación directa con el tipo de tumor.

Las metástasis pericárdicas suelen producir síntomas relacionados con derrame pericárdico hasta el taponamiento cardíaco, con pericarditis constrictiva y/o arritmia.

El pronóstico de estos pacientes depende de varios factores.

- Performance status.
- Tipo de histología neoplásica.
- Grado de presencia de enfermedad metastásica distinta a la pericárdica.
- Posibilidades de realizar otros tratamientos sistémicos oncoespecíficos.
- Posibilidad de que el derrame pericárdico sea manejado en forma correcta: sobre todo para evitar el taponamiento cardíaco.

TRATAMIENTO

Pericardiocentesis: Drenaje del líquido por medio de la colocación de un catéter. La pericardiocentesis percutánea guiada por eco bidimensional está asociada con un alto índice de diagnóstico terapéutico, con baja frecuencia en sus complicaciones y rápida disminución sintomática de taponamiento.

Las complicaciones más frecuentes son:

- Taquicardia ventricular
- Neumotórax

Se contraindica este procedimiento cuando un derrame pericárdico se encuentra ubicado en posición posterior

Las características del líquido pericárdico neoplásico desde el punto de vista macroscópico puede ser:

- Hemorrágico. Sobre todo cuando es secundario a una neoplasia de pulmón, en estos casos el 80 al 90% tienen celularidad neoplásica positiva. Sin embargo, hay casos de falsos negativos, pero en estos el diagnóstico no queda excluido.

- No hemorrágico. Representan los casos de aquellos derrames pericárdicos secundarios al compromiso de drenaje linfático.

En lo que respecta a las características bioquímicas son las mismas que para el líquido pleural neoplásico. Es de tipo exudativo asociado con la presencia de células neoplásicas y abundantes glóbulos rojos.

Este procedimiento en general después de realizado requerirá ser complementado con otra terapéutica para paliar la situación que puede ser radioterapia, Cirugía y más raramente escleroterapia.

Radioterapia

Se suele usar sobre todo en neoplasias linfoproliferativas, más que para otros tumores; esto se debe a la alta tasa de radiosensibilidad de esta patología. El tratamiento con radioterapia es un excelente complemento de otras maniobras terapéuticas. Por lo tanto, se debe saber que éste procedimiento siempre debe acompañar a la evacuación.

Las dosis terapéuticas son entre 30 y 40 Gy, fraccionadas en 2 a 3 semana. El control a corto tiempo es exitoso, pero a largo plazo no.

Cirugía

La mayoría de los pacientes son candidatos a la colocación de catéteres o cirugías bajo anestesia en pacientes con derrames pericárdicos moderados o severos (taponamiento cardíaco) estas cirugías comprenden la ventana pleuropericárdica.

Las condiciones para que un paciente sea intervenido quirúrgicamente son:

- Pacientes que requirieron varias punciones en un corto período de tiempo 7 a 10 días o que su derrame pericárdico reaparece rápidamente (menos de 14 días).

- Repetidas (más de 3) en un corto período de tiempo (30 días).

- Pacientes con pericarditis constrictivas secundarias a la fibrosis posterior a la radioterapia o pericardiopatía constrictiva neoplásica (con derrame).

Los procedimientos pueden efectuarse desde el punto de vista técnico, de muy diversas maneras, los reportes indican que la supervivencia de éstos pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por pericarditis neoplásica, dependen del tipo histológico del tumor de origen y no del tipo de técnica quirúrgica empleada. En cambio la velocidad de reaparición del derrame está estrechamente relacionada con la técnica a emplear, así es que cuando más amplia sea la pericardiectomía menos probabilidades de reaparición del derrame.

Por lo tanto, muchos autores prefieren a estos pacientes, después de realizado el procedimiento (ventanas o pericardiectomías), realizarles radioterapia, para disminuir el tiempo de reaparición del derrame pericárdico.

La mortalidad global de éstos procedimientos en manos especializadas y entrenadas es del 8%.

La supervivencia media esperada posterior a procedimientos quirúrgicos en pacientes con pericarditis neoplásicas secundarias a cáncer de pulmón, es de 3 a 5 meses, para Cáncer de mama es de 9,3 a 18,5 meses y para linfomas de 10 meses.

Escleroterapia

Si bien poco usada actualmente, por su elevada tasa de complicaciones (arritmias, dolor y fiebre) es otra forma de tratamiento en los derrames neoplásicos del pericardio. Antes se usaban los siguientes agentes esclerosantes (mostazas nitrogenadas, thiotepa, quinacrina) que eran más tóxicos locales que los usados actualmente como los son: bleomicina, cisplatino, vinblastina, mitomicina C.

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Es la correlación de signos y síntomas, debido a la rápida, liberación del contenido intracelular del tumor en el torrente sanguíneo. Esto puede producir en forma espontánea o más comúnmente como resultado del tratamiento, en particular en el momento actual, por quimioterapia.

ETIOPATOGENIA

Condiciones biológicas de los tumores

Para que se produzca síndrome de lisis tumoral (SLT) el tumor debe cumplir 2 requisitos:

1. Alta fracción de crecimiento (GF: Growth Fraction)

La fracción de crecimiento de un tumor es la resultante entre el número de células que se encuentran en el ciclo celular y la cantidad total de células. Desde el punto de vista clínico se consideran tumores con elevada GF aquellos cuyo porcentaje es igual o mayor de 30% (la fracción de crecimiento se expresa en porcentaje).

Actualmente la medición se efectúa por inmunohistoquímica, expresando el porcentaje de positividad para el marcador KI 67; se la puede medir también en forma indirecta a través de la técnica de marcado con timidina tritiada (LI: *labelling index*).

En clínica los tumores con GF = o > 30% son:

1. Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt (ya sea en las variantes africana o americana) = 100%.
2. Linfomas no Hodgkin de alto grado= aquí tenemos desde el subtipo a grandes células difuso tipo B (Clasificación REAL)= 40%; hasta los subtipos linfoblástico, anaplásico, difuso a células pequeñas de muy alto grado no Burkitt no pequeñas células (para diferenciarlo de la variedad oat cell -linfocítico, grano de avena en la literatura clásica- de pulmón) = 60-80%.
3. Linfomas no Hodgkin de grado intermedio –en particular linfoma del manto– 40%.
4. Leucemias agudas: linfoblástica aguda = 50-75%, mielóide aguda = 70%.
5. Síndromes mieloproliferativos, en particular la leucemia mielóide crónica = 25-70%.
6. Leucemia linfocítica crónica = 15-35%.
7. Tumores germinales = 40-70%.
8. Tumores del trofoblasto = 70%.
9. Carcinoma a pequeñas células de pulmón (small cell) = 40%.
10. Enfermedad de Hodgkin = 50%.
11. Cánceres epidermoides de cabeza y cuello cérvix = 30%.
12. Cáncer de ovario = 30%.
13. Cáncer de mama, subgrupos de pacientes premenopáusicas = 48%.
14. Sarcoma de Edwing = 20-50%.
15. Metástasis de carcinoma de origen desconocido = subgrupos de estirpe neuroendocrina = 40%.

2. Elevada tasa de síntesis de purinas

Alta GF no es “per se” condición para que se produzca SLT., aquella debe ir también acompañada de alta tasa de síntesis de purinas. Los tumores con estas características son: los números 1 al 6 de la lista anterior.

Así existen tumores con elevada GF pero escasa síntesis de purinas (7 a 15 de la lista anterior).

Por el contrario pueden existir tumores malignos con elevada tasa de síntesis de purinas pero baja GF (ej.: cáncer de colon). Esto tiene importancia definida. El objetivo, en la temática del SLT es su prevención, para ello, deberá efectuarse en aquellos tumores que cumplan ambas condiciones biológicas, de lo contrario, carece de sentido la prevención.

En síntesis: deberá efectuarse prevención de SLT, en forma rutinaria en los tumores 1 a 6 de la lista.

Hiperuricemia

El principal producto liberado por las células tumorales en el SLT es el ácido úrico. Consecuencia de los pasos de síntesis de purinas, en especial:

Hipoxantina ——— xantina ——— ácido úrico.

La enzima catalizadora de ambas reacciones es la xantina oxidasa

Se produce por lo tanto, un estado de hiperuricemia secundaria. Los principales productos del metabolismo del ácido úrico son los uratos, que al pH habitual de la orina, precipitan en los túbulos renales, particularmente en el sistema colector distal, originando insuficiencia renal aguda (IRA).

La insuficiencia renal aguda, conjuntamente con otros productos de liberación tumoral, va a configurar el resto de los trastornos metabólicos característico de este síndrome:

- Hipocalcemia.
- Hiperkalemia.
- Hiperfosfatemia.

FACTORES DESENCADENANTES

Como se refirió, el SLT, puede ser espontáneo o inducido.

SLT espontáneo: es menos frecuente; el principal tumor con lisis espontánea es el Linfoma de Burkitt y en menor medida la leucemia mieloide crónica. No obstante, en nuestro medio, la frecuencia suele ser mayor que en la literatura anglosajona, esto puede estar dado por dos factores:

- a) retraso en el diagnóstico,
- b) utilización de corticoides, ya sea para reducir masa y/o paliar síntomas.

Se deben tener en cuenta estas dos últimas consideraciones: no es infrecuente enfrentarse en la práctica cotidiana con Linfoma No Hodgkin Difuso Tipo B (REAL. Comprende lo que antes se llamaban: inmunoblástico y a grandes células difusas) y SLT espontánea lo que es importante ya que este subtipo de linfoma es el más frecuente de los de alto grado.

En pacientes con masas Inmorales y cuadro clínico que hace sospechar un linfoma, debe solicitarse: uricemia y LDH en sangre, que servirá también de guía en caso de oliguria de causa no clara.

Tratamientos: hoy en día el tratamiento más frecuente, comprendido como factor desencadenante de SLT es la quimioterapia. No obstante, la irradiación de grandes masas (tumor voluminoso) puede también desencadenarlo. Debido a la elevada fracción de crecimiento de estos tumores, la lisis por citostáticos es rápida dado que la mayoría comienza a actuar dentro de las 12 horas. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales Anti-CD20 (Rituxan) en leucemia linfocítica crónica o síndromes linfoproliferativos asociados (macroglobulinemia de Waldenström, linfoma No Hodgkin Difuso a Células Pequeñas Bien Diferenciadas) produce SLT entre un 15-25% de pacientes, debido a que destruye linfocitos periféricos que expresan el antígeno CD20.

Misceláneas: la comunicación focaliza sobre un punto que llama a la confusión. Comúnmente no debería hacerse tratamiento preventivo de SLT en tumores que no lo presentan o tratamientos que tampoco lo provocan, por ejemplo tamoxifeno **en** cáncer de mama, combinación de irinotecan + cisplatino en adenocarcinoma de pulmón, estrogenoterapia en cáncer de próstata, combinación de fluorouracilo + leucovorina en cáncer de colon y otros. De ninguna manera esto justifica efectuar prevención de lisis tumoral.

CLÍNICA

Describiremos las características del síndrome ya instalado, no nos referiremos a los signos y síntomas dependientes de la enfermedad de base. Los hallazgos clínicos tienen correlación directa con los trastornos metabólicos:

- a) Síntomas y signos de IRA por hiperuricemia.

- b) Arritmias cardíacas por hiperkalemia, que se constituye en la principal causa de muerte de este síndrome.
- c) Síntomas y signos de IRA, en particular si el pH urinario es $> 8,0$ por hiperfosfatemia
- d) Calambres musculares, tetania, arritmias cardíacas por hipocalcemia.

DIAGNÓSTICO

1. Antecedentes de grandes masas tumorales de rápido desarrollo. Menos de 1 mes entre que el paciente se notó la misma y el médico la diagnosticó. Anamnesis de rápido quebrantamiento del estado general, adinamia, hemorragias, síntomas B, disnea de rápida evolución.

2. Hallazgos de adenopatías de reciente presentación y gran velocidad de crecimiento. Hallazgos de tumor voluminoso en retroperitoneo y/o mediastino.

3. Hiperleucocitosis. Hiperuricemia sin causa conocida acompañada de oliguria. LDH aumentada, acompañada de oliguria, hiperuricemia, adenomegalia o masas en otros sitios del organismo.

4. Hallazgos de laboratorio: hiperuricemia, hiperkalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia.

5. Exámenes de imágenes: fase de oliguria: ecografía abdominal con visualización de riñones y vías urinarias: birrefringencia en el parénquima renal por precipitación de uratos intratubular. Tomografía axial computada abdominal (TAC): se observan los mismos hallazgos que la ecografía.

Pielografía: obstrucción de las vías urinarias. Escaso rédito con advenimiento de TAC y en particular de la ecografía.

Recordar: No administrar agentes de contraste (TAC y pielografía) en caso de presencia de oliguria, ya que pueden llevar a la necrosis tubular aguda (NTA).

TRATAMIENTO

El principal objetivo es prevenir el SLT. Se expondrá la prevención y luego el tratamiento una vez instaurado el cuadro.

Prevención

1. Tener estado ácido base inicial.

2. Hidratación 48 horas (hs) previo a tratamiento = hidratación de 3 litros/m², el objetivo es: corregir déficits preexistentes del volumen intravascular; asegurar volumen urinario adecuado lo que lleva a una disminución en la concentración de uratos. De acuerdo a estado previo del paciente se monitoreará presión venosa central (PVC) para el manejo de líquidos (Ej.: oliguria, insuficiencia cardíaca) recordar que si existe tumor voluminoso mediastinal la PVC no será fidedigna, la medición de presión pulmonar enclavada (wedge) tiene mayor fidelidad pero tampoco es altamente sensible, en sentido figurado se tiene un cuadro hemodinámico similar al de mediastinitis. Se puede utilizar furosemida para aumentar la diuresis. Si bien ésta incrementa la reabsorción de uratos, prima el efecto diurético. Se debe intentar lograr un ritmo urinario de 100 ml/hora, aconsejamos administrar furosemida: 20 ml endovenoso (EV) en bolo, seguido por 20 mg en infusión de 12 hs.

3. Bicarbonato de sodio: la dosis es de 50-100 milimoles/litro. Es dinámica la administración. El objetivo es mantener un pH urinario entre 7,0-7,9, para impedir la precipitación de uratos. No se debe llevar a $\leq 8,0$ ya que existe probabilidad de precipitar los fosfatos. Se recuerda que puede agravarse los síntomas de hipocalcemia.

4. Allopurinol: es inhibidor de la enzima xantina oxidasa, por lo tanto disminuye la uricemia, incrementando los valores plasmáticos de hipoxantina y xantina. Puede dar litiasis por ácido xantínico (nefropatía por xantina, xantiniuria aumentada). La dosis es de 500 mg/m² los 3 primeros días y 200 mg/m² los dos días subsiguientes. Si se controla la uricemia, no existe motivo para darlo más allá de 5 días. Los efectos adversos probables además de la nefropatía mencionada (infrecuente) son: rash por hipersensibilidad, por lo general suele presentarse días después de comenzada su ingesta, tienen mayor riesgo los pacientes no expuestos previamente. No es

indicación de supresión del medicamento. Existen en investigación clínica, drogas alternativas al allopurinol en pacientes alérgicos, tales como, azapropazona, merbarone y benzbromarone. Se puede utilizar como alternativa uricasa EV. En aquellos pacientes medicados con 6-mercaptopurina debe disminuirse 25% la dosis de esta droga por ser metabolizada por la xantina oxidasa.

5. Suprimir drogas que acidifiquen la orina: ácido acetilsalicílico, tiazidas, metoclopramida, ya que promueven la precipitación de uratos.

Tratamiento

Una vez instalado el SLT, el tratamiento es el de las complicaciones:

Hipocalcemia

Corrección con gluconato de calcio (Ca⁺⁺) EV = 10-30 ml al 10% a pasar en 10-20 minutos (/). Si es permanente, se administra Vitamina D3 (Calcitriol) por vía oral (VO) = 0,5 ug c/12 hs. o por vía EV = 4 microgramos/ día.

Hiperkalemia

1. Como se mencionó, es la de mayor gravedad, de todas las complicaciones 5,5 mEq/l resinas de poliestirene en fase sódica (Na⁺) (kayexalate) = 15 g VO c/ 6 hs. o por vía rectal = 100 g de kayexalate en 200 ml de sorbitol (si no hay puede utilizarse dextrosa) al 20%. (En IRA puede llevar a sobrecarga de Na⁺.)

2. Solución polarizante: Solución (Sol.) de dextrosa al 5% 100 ml + 10 UI de insulina cristalina. Se administra por vía EV durante 30'.

3. Bicarbonato de Na⁺: 40-150 mEq por vía EV durante 30-60'. Particularmente en acidosis. Con cautela en IRA (oliguria) ya que implica riesgo de hipernatremia y sobrecarga de volumen de líquido extracelular (VLEC).

Seguimiento: además del control de signos vitales c/4 hs. los dos primeros días y cada 6 hs los tres días restantes, y examen físico. Los controles de laboratorio son los siguientes:

A) Días 1-2-3-5-7 = ionograma plasmático, recuento de glóbulos blancos, uricemia, fosfatemia, calcemia, pH y densidad urinaria.

B) Creatininemia = c/ 3-4 días (recordar que la vida media de la creatinina es de 48 hs) durante 1 semana.