

## INTRODUCCIÓN

Las complicaciones que pueden aparecer en los niños con cáncer a veces son urgencias en cuanto a que pueden ser potencialmente mortales y requieren una valoración y tratamiento inmediato. Además pueden afectar a diferentes órganos o sistemas empeorando el pronóstico inicial. Estas complicaciones pueden ser la primera manifestación de su enfermedad en un paciente no diagnosticado previamente, o pueden aparecer a lo largo de su evolución ya sea por progresión de la misma o como complicación del tratamiento utilizado.

## FIEBRE

Los pacientes oncológicos presentan una especial susceptibilidad a sufrir infecciones potencialmente graves. Ello depende de diferentes factores de riesgo como puede ser la alteración de barreras cutáneo mucosas (mucositis, punciones venosas,...), malnutrición, alteraciones de la inmunidad, etc. Sin embargo el principal factor de riesgo es la presencia de neutropenia.

Las infecciones constituyen una complicación frecuente en estos pacientes, sin embargo hay que tener en cuenta también que pueden existir otras causas de fiebre como la administración de determinados citostáticos (Ara-C), transfusiones, reacciones alérgicas o por el propio proceso tumoral.

La detección de fiebre en un paciente oncológico nos obliga a practicar una exploración metódica en búsqueda del potencial foco infeccioso. Éste puede ser difícil de encontrar principalmente en pacientes neutropénicos. También hay que realizar una analítica con hemograma y PCR y cultivos microbiológicos. Ante un paciente neutropénico y sin foco evidente de la fiebre se debe iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro de forma empírica.

La mayoría de las infecciones son por gérmenes de la flora endógena del paciente. Los gérmenes que mas frecuentemente vamos a encontrar van a ser bacterias: cocos grampositivos, principalmente en relación con catéteres, y bacilos gramnegativos que van a ser responsables de las infecciones potencialmente mas graves. Hay que tener en cuenta también la posibilidad de infecciones por hongos invasivos, sobretodo ante pacientes con neutropenias prolongadas en tratamiento con antibióticos de amplio espectro o en tratamientos prolongados con corticoides u otros inmunosupresores.

Hay una serie de criterios que hay que tener en cuenta porque se asocian a un alto riesgo de bacteriemia. Ésta a veces puede ser la única evidencia de infección, sobretodo en pacientes neutropenicos:

- T<sup>ax</sup> axilar > 39°C.
- Neutrófilos < 100/mm<sup>3</sup> y monocitos < 100/mm<sup>3</sup>.
- Duración prolongada de la neutropenia (> 7 días).
- PCR > 90 mg/L.
- Edad < 2 años.
- Mucositis, dolor abdominal, vómitos o diarrea.
- Hipotensión arterial, taquipnea, hipoxemia.
- Fallo renal o hepático.
- Alteraciones neurológicas o cambios del estado mental.
- Proceso neoplásico no controlado.

Entre los antibióticos más utilizados inicialmente y que presentan un amplio espectro de cobertura, tenemos:

- Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación como Cefotaxidima o Cefepima a dosis de 150 mg/kg/día cada 8 h (máx 6 g/día).
- Carbapenem como Meropenem a dosis de 60-120 mg/kg/día cada 8 h (máx de 3 g/día) o Imipenem a dosis de 50 mg/kg/día cada 6 h (máx de 4 g/día).

Se considerará añadir tratamiento con algún Aminoglicósido con actividad antipseudomona en caso de sospecha de infección por dicho germen o en pacientes de alto riesgo:

- El más utilizado es la Amikacina a dosis de 20 mg/kg/día cada 8-12 h (máx de 6 g/día).
- También se puede asociar la Amikacina a Carboxipenicilina antipseudomona como la Ticarcilina/Clavulánico a dosis de 200-300 mg/kg/día cada 4-6 h (máx de 24 g/día) o Ureidopenicilina como la Piperacilina/Tazobactam a dosis de 300 mg/kg/día cada 4 h (máx de 12 g/día).

La utilización de Vancomicina a dosis de 60 mg/kg/día cada 6-12 h (máx de 3 g/día) o Teicoplanina a dosis de 10 mg/kg/12 h x 3 dosis seguido de 10 mg/kg/24 h (máx de 400 mg/dosis), debe considerarse de entrada en pacientes con:

- Sospecha de infección relacionada con catéteres.
- Mucositis importante.
- Signos clínicos de sepsis.
- Colonización por neumococos resistentes a penicilinas y cefalosporinas o por estafilococos aureus metilicil resistente (MARSA).

La persistencia de neutropenia febril a los cinco días de iniciado el tratamiento antibiótico obliga a considerar añadir tratamiento antifúngico de forma empírica. El antifúngico más utilizado es la Anfotericina B en sus formulaciones lipídica o liposomal a dosis de 3-5 mg/kg/día. Otros antifúngicos a considerar en caso de evolución tórpida o ante sospecha de infección fúngica invasiva son los nuevos imidazoles como el Voriconazol y las equinocandinas como la Caspofungina.

Hay que considerar también el tratamiento con CSF-G (factor estimulador de colonias granulocíticas) en pacientes neutropénicos con fiebre si se prevé que la neutropenia va a ser prolongada o si se sospecha una infección grave.

### SÍNDROME DE LISIS TUMORAL (SLT)

Conjunto de alteraciones metabólicas que se producen por la destrucción masiva de células neoplásicas con un alto índice de proliferación y liberación de su contenido a la circulación. Suele presentarse después de iniciar tratamiento citotóxico, habitualmente en las primeras 12-72 horas, pero también puede presentarse de forma espontánea.

Aparece más frecuentemente en el tratamiento de inducción de neoplasias con gran masa tumoral, ciclo celular corto y gran sensibilidad a la quimioterapia (QT) como linfomas no Hodgkin tipo Burkitt, linfomaleucemia de células T, leucemia linfoblástica aguda (LLA) y con menor frecuencia en algunos tumores sólidos como el rhabdomiocarcinoma, neuroblastoma y hepatoblastoma. Los factores que predisponen a su aparición son grandes masas tumorales o leucocitosis  $> 100 \times 10^9/L$ , altas concentraciones de LDH y uratos antes de empezar el tratamiento, así como una diuresis escasa o una mala función renal previa.

Se caracteriza por:

- Hiperuricemia: por destrucción celular masiva. Es un factor importante en el desarrollo del fracaso renal.
- Hiperpotasemia: por destrucción celular pero también puede ser secundaria al fracaso renal.
- Hiperfosforemia: consecuencia del alto contenido en fósforo de los linfoblastos.
- Hipocalcemia: secundaria, por precipitación de fosfato cálcico en la microcirculación renal.
- Insuficiencia renal aguda (IRA): multifactorial por precipitación de ácido úrico y de fosfatos en los túbulos renales. La liberación de adenosina durante la lisis también puede inducir una nefropatía vasomotora por alteración de la hemodinámica intra-renal.
- Manifestaciones clínicas: clínica digestiva, parestesias, tetania, temblores, convulsiones, arritmias ventriculares y cuadro clínico de insuficiencia renal. El *tratamiento* ideal es el preventivo. Debe iniciarse entre 24 y 48 horas antes de iniciar el tratamiento quimioterápico. Se basa en la hidratación, alcalinización y disminución de los niveles de ácido úrico:
  - Hiperhidratación. Suero glucosalino o glucosado al 5% con ClNa, pero sin añadir ClK inicialmente: 3 litros/m<sup>2</sup>. Se puede aumentar a 5 L/m<sup>2</sup>. Se combina con suero fisiológico (SSF) si hay glucosuria. Hay que mantener una diuresis  $> 100$  ml/m<sup>2</sup>/hora.
  - Alcalinización urinaria. Bicarbonato sódico 1 M: 50-100 mEq/L, para mantener un pH urinario entre 7 y 7,5 (con pH  $< 7$  mayor riesgo de nefropatía úrica y con pH  $> 7,5$  mayor riesgo de nefropatía por cristales de fosfato cálcico). Si el pH es

< 6,5, se dará una dosis adicional de 0,5-1 mmol/kg/dosis. El uso de la alcalinización es controvertido por el riesgo de nefrocalcinosis y de exacerbación de la hipocalcemia. El bicarbonato debe usarse con precaución e interrumpirse si el fósforo está muy elevado.

- Disminución de los niveles de ácido úrico en función del riesgo individual de desarrollar un SLT:
  - Alopurinol en pacientes con bajo y medio riesgo de SLT. Inhibe la producción de ácido úrico, pero no tiene acción sobre el ácido úrico ya formado. Administración oral a dosis inicial de 200 mg/m<sup>2</sup> y seguir con 100 mg/m<sup>2</sup> cada 8 h o 300 mg/m<sup>2</sup> en dosis única.
  - Rasburicasa si alto riesgo de SLT o vía oral no disponible. Acción uricolítica, eliminando el ácido úrico preformado. Administración ev a dosis de 0,2 mg/kg/día, en 30 min. disuelto en 50 ml de SSF.

Hay que hacer controles analíticos cada 24 horas si bajo riesgo de SLT y cada 6-8 horas si riesgo medio-alto de SLT.

Es necesario controlar la diuresis: si disminuye por debajo del 70% del volumen perfundido, se administrará furosemida ev a 1-2 mg/kg/dosis o manitol ev a 0,5-1 g/kg/dosis. También puede ser útil la dopamina a dosis diurética en infusión continua a 2,5-5 µg/kg/min. Si no hay respuesta se valorará iniciar hemodiálisis.

*Tratamiento:* si aparece el SLT el paciente requiere ingreso en UCI. Hay que tratar las alteraciones metabólicas y prevenir el desarrollo de IRA:

- Hiperuricemia (ácido úrico > 7 mg/dl):
  - Si función renal normal: hiperhidratación + alcalinización urinaria + rasburicasa.
  - Si función renal alterada: añadir diuréticos y en caso de no respuesta hemodiálisis.
- Hiperpotasemia (K > 5,5 mEq/L):
  - Si K entre 5,5 y 6 mEq/L y asintomático: suspender aporte de K + furosemida + resinas de intercambio iónico vo a dosis de 1 g/kg/4 h mezcladas en 1 ml/kg de SG 10%.
  - Si K > 6 mEq/L, alteraciones ECG o sintomático:
    - 1º Gluconato cálcico 10%: 1 ml/kg/dosis, ev lento (máx. 10 ml) y diluido al 50% con SSF. Control ECG.

2º Bicarbonato sódico 1 M: 1-2 mEq/kg/dosis, ev en 5-15 min y diluido al 50% con SG 5%. Control hipocalcemia.

3º SG 50%: 1-2 ml/kg ev en 30 min y seguir con SG al 10-20% a dosis de 0,5 g/kg/h con insulina a 0,1 U/kg/h. Control hipoglicemia.

- Hiperfosforemia (P > 7 mg/dl):
  - Aumentar la excreción renal de fosfatos: interrumpir la alcalinización + aumentar la hidratación con SSF + rasburicasa + furosemida o manitol.
  - Aumentar la excreción intestinal de fosfatos: hidróxido de aluminio oral a dosis de 100-150 mg/kg/día cada 8 h.
- Hipocalcemia (calcio iónico < 0,75 mmol/L):
  - Si hiperfosforemia: tratamiento de dicha alteración sin añadir calcio.
  - Si sintomática: gluconato cálcico al 10%: 1 ml/kg = 100 mg/kg, se puede repetir la dosis a los 10 minutos y mantenimiento a 1-2 ml/kg/6-8 h. Administración diluida al 50%. Dosis máx. 10 ml.
  - Si persiste y hay hipomagnesemia: sulfato magnésico al 10%: 12-24 mg/kg/día ev. Si la función renal es normal se puede administrar un bolus previo de 2,5-5 mg/kg en 3 h.

Aparte de lo indicado hasta ahora, si aparece IRA se actuará con las medidas habituales para la misma. Respecto a las medidas de depuración renal, es preferible la hemodiálisis ya que el ácido úrico difunde mal por el peritoneo y la presencia frecuente de masas abdominales dificulta la diálisis peritoneal. En pacientes muy graves, que no toleren los cambios osmóticos relacionados con la hemodiálisis, se considera la hemofiltración arterio-venosa o veno-venosa.

Se consideran indicaciones para la diálisis:

- Diuresis horaria inferior al 50% del volumen perfundido +/- derrame pleural, pericárdico o ascitis.
- Fósforo sérico > 10 mg/dl o aumentando rápidamente.
- Ácido úrico > 10 mg/dl o aumentando rápidamente.
- Creatinina > 1 mg/dl o doble del valor normal para su edad.

- Potasio sérico  $> 6$  mEq/L que no responde al tratamiento farmacológico.
- Hipocalcemia sintomática o calcio iónico  $< 0,75$  mmol/L que no responde al tratamiento farmacológico.
- Hipervolemia y/o hipertensión incontrolable.

## HIPERCALCEMIA

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

Los síntomas de la hipercalcemia leve, con niveles de Ca de 12 a 15 mg/dl, o Ca iónico  $> 5,2$  mg/dl, son: debilidad generalizada, somnolencia, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal o dorsal y poliuria. Con valores más altos hay debilidad intensa, vómitos intensos, coma y bradiarritmia con ondas T amplias y PR prolongado en el ECG. Cuando los valores superan los 20 mg/dl puede ser mortal.

### El tratamiento consiste en:

- Disminuir el aporte de calcio y vitamina D.
- Aumentar la eliminación de calcio: hiperhidratación con SSF a dosis de 100- 200 ml/m<sup>2</sup>/hora y furosemida a 1-3 mg/kg/dosis cada 2-4 horas. Seguir según estado hemodinámico con 1,5-2,5 L/m<sup>2</sup>/día de SSF. Hay que vigilar la aparición de trastornos hidroelectrolíticos. Si hay oligoanuria, se aplicarán métodos de diálisis con líquidos sin calcio.
- Inhibir la reabsorción ósea: emplear fosfatos a dosis de 0,15-0,3 mmol/kg (5-10 mg/kg) EV cada 6 horas. Se emplea en casos graves. No utilizar en casos de hiperfosforemia o insuficiencia renal.
- Corticoides: prednisona a dosis de 1,5-2 mg/kg/día. Efecto a los 2-10 días.

En el tratamiento de estos pacientes también se han utilizado, con buenos resultados, los bifosfonatos y el pamidronato EV: 1 mg/kg en 2-3 horas (máxi-

mo 60 mg). Además de los bifosfonatos se puede utilizar la calcitonina SC ó IM: 4,8 U/kg/6-12 horas durante 2 a 4 días.

## HIPERLEUCOCITOSIS

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

- Leucostasis pulmonar: signos y síntomas de insuficiencia respiratoria. Puede haber presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.
- Leucostasis cerebral: cambios en el estado mental, cefaleas, convulsiones y papiledema.

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

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

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

## SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

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

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

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

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

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

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

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

### CISTITIS HEMORRÁGICA

Es la causa más frecuente de hematuria macroscópica en el paciente oncológico. Se debe al tratamiento con fármacos como la ciclosporina y la ifosfamida,

que se metabolizan en el hígado en acroleína que es tóxica para la mucosa vesical. También en pacientes que han recibido radioterapia pélvica. Aparece al cabo de horas, días o meses después de su administración en forma de edema de la mucosa, ulceraciones, telangiectasias subendoteliales y fibrosis submucosa. Puede evolucionar a fibrosis vesical, reflujo e hidronefrosis.

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

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

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

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

Si hay síntomas asociados como espasmos vesicales, en niños mayores de 4 años puede ser útil la oxibutinina (Ditropan®) a 5 mg/12 horas.

En el caso de ser secundaria a una infección vírica se considerará el tratamiento antiviral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin Oncol* 2000; 27: 332-4.
2. Hibi S, Funaki H, Ochiai-kanai R, Ikushima S, Todo S, Sawada T, et al. Hypercalcemia in children presenting with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 1997; 66: 353-7.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
4. Kelly KM, Lange B. Oncologic emergencies. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 809-30.
5. Tiu RV, Mountantonakis SE, Dunbar AJ, Schreiber MJ Jr. Tumor Lysis syndrome. *Semin Thromb Hemot* 2007; 33(4): 397-407.
6. Siu LL, Moore MJ. Use of mesna to prevent ifosfamide-induced urotoxicity. *Support Care Cancer* 1998; 6: 114-54.
7. Thiebaut A, Thomas X, Bellhabri A, Anglaret B, Archimbaud E. Impact of preinduction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Ann Hematol* 2000; 79: 501-6.
8. Tiefenthaler M, Amberger A, Bacher N, Hartmann BL, Margreiter R, Kofler R, et al. Increased lactate production follows loss of mitochondrial membrane potential during apoptosis of human leukaemia cells. *Br J Haematol* 2001; 114: 574-80.
9. Wilimas JA, Hudson M, Rao B, Luo X, Lott L, Kaste SC. Late vascular occlusion of central lines in pediatric malignancies. *Pediatrics* 1998; 101: E7.
10. Young G, Shende A. Use of pamidronate in the management of acute cancer-related hypercalcemia in children. *Med Pediatric Oncol* 1998; 31: 39.