



Urgencias y Complicaciones Clínicas en Oncohematología

Dr. Miguel González

*Jefe Oncohematología Academia Nacional de Medicina
Director Médico Posgrado Enfermería Hematológica SAH*

4 de octubre de 2019

Complicaciones en Oncohematología

Relacionadas a:

- Enfermedad subyacente - Neoplasia
 - Estructurales: presión, obstrucción
 - Síndromes metabólicos, hormonales, hematológicos
- Complicaciones del tratamiento

Estructurales

- **Obstrucción**

- Síndrome de Vena Cava Superior (VCS)
- Taponamiento cardíaco
- Obstrucción intestinal
- Uropatía obstructiva

- **Neurológicas**

- Compresión de médula espinal
- Metástasis intracraneales

Metabólicas/hormonales y Hematológicas

- **Metabólicas**

- Hipercalcemia
- SIHAD
- Hipoglucemia
- Acidosis láctica

- **Hematológicas**

- Hiperleucocitosis
- Hiperviscosidad
- Coagulopatía
- Anemia hemolítica microangiopática

SIHAD: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

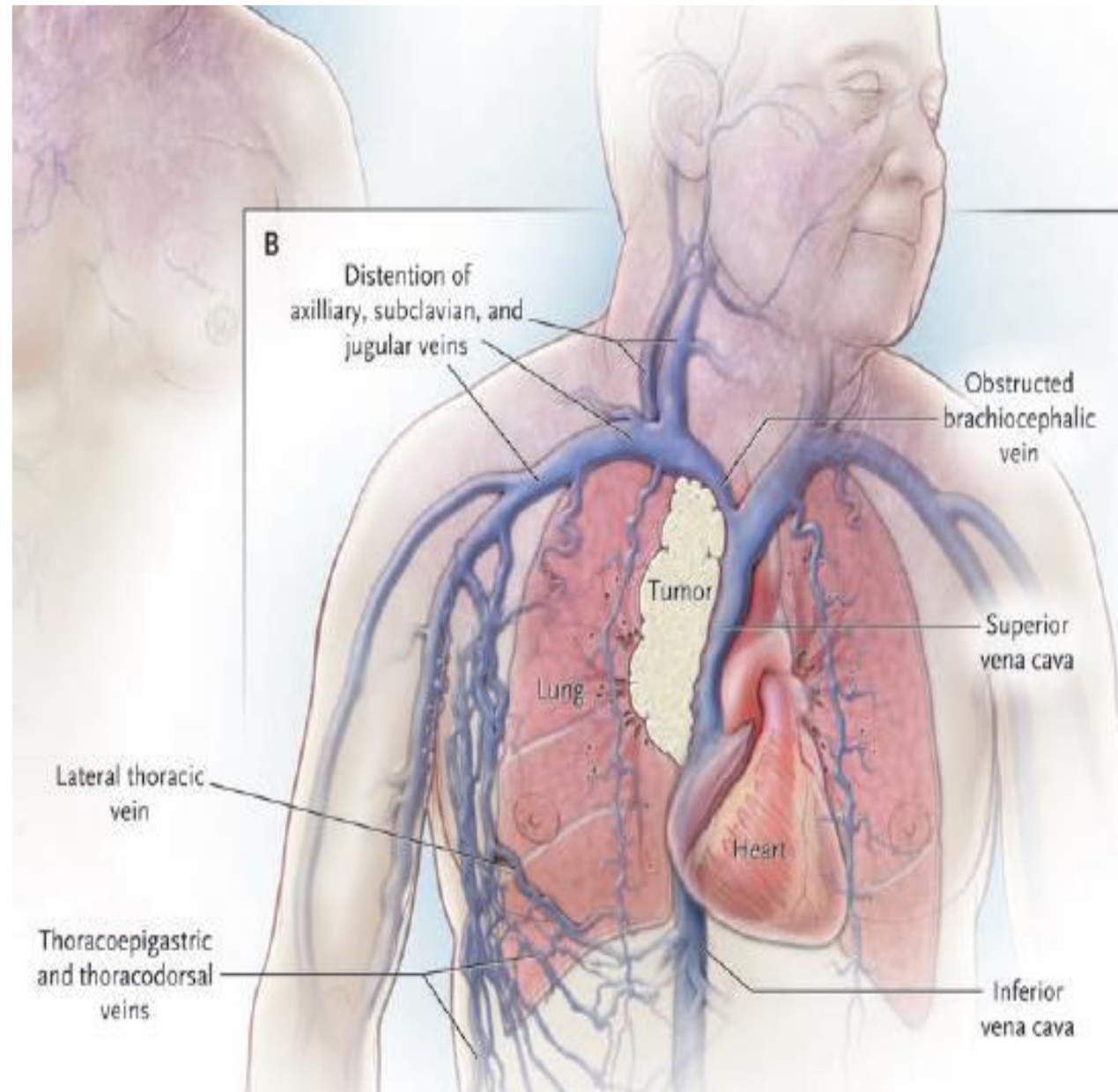
Relacionadas al tratamiento

- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome urémico-hemolítico
- Neutropenia e infecciones
- Infiltrados pulmonares
- Nefropatía por ácido úrico

Complicaciones Estructurales

Síndrome de VCS

- Síntomas y signos relacionados a la obstrucción al flujo de la VCS
 - Invasión
 - Compresión
 - Trombosis



Síndrome de VCS

- ***Causas Malignas*** (78 a 85%)

- Cancer pulmon
- Linfomas
- Metástasis de tumores sólidos
 - Mama
 - Testículo

94% de los casos

- ***No malignas***

- Trombosis: catéter venoso central
- Mediastinitis fibrosante
- Bocio, Timoma, TBC, Micosis

Síndrome de VCS

- ***Disnea***
 - El síntoma más frecuente
- Distensión venosa y edema facial
 - Los signos físicos más comunes

Síndrome de VCS



- Edema facial
- Edema lingual
- Edema laríngeo
- Obnubilación

Síndrome de VCS



- Dilatación de venas cervicales y torácicas
- Desarrollo de venas colaterales
- Cianosis
- Edema en esclavina

Síndrome de VCS

- **Diagnóstico**

- 60% sin diagnóstico previo de neoplasia
- Rx de tórax
 - Anormal en 84 %
 - Ensanchamiento mediastinal (64%)



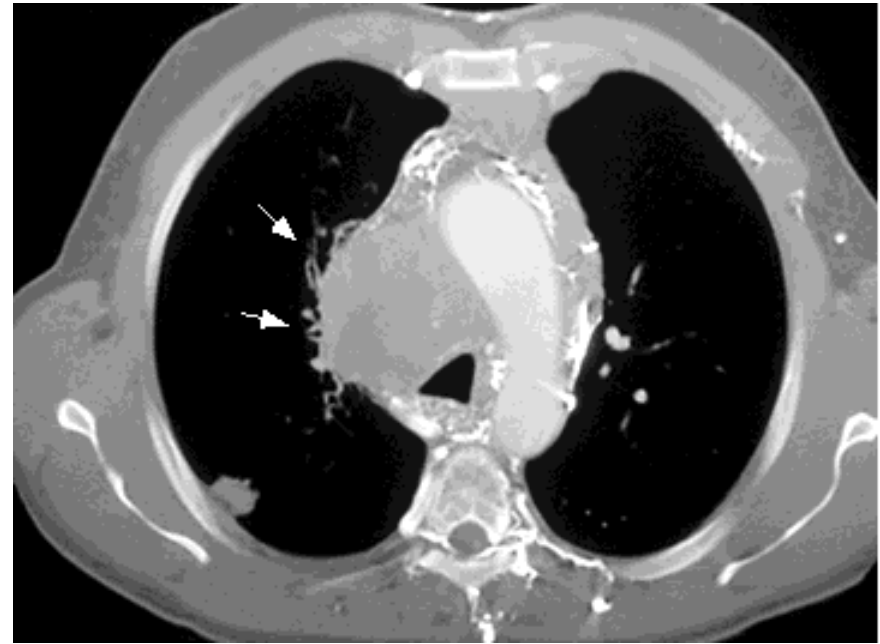
SVC Rx de Tórax

Derrame
pleural
(26%)

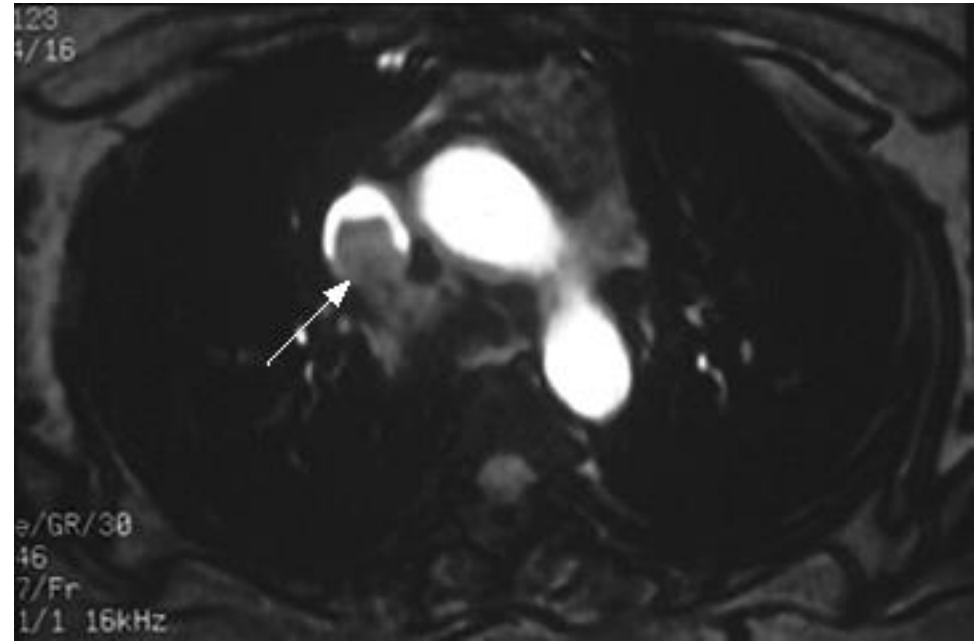
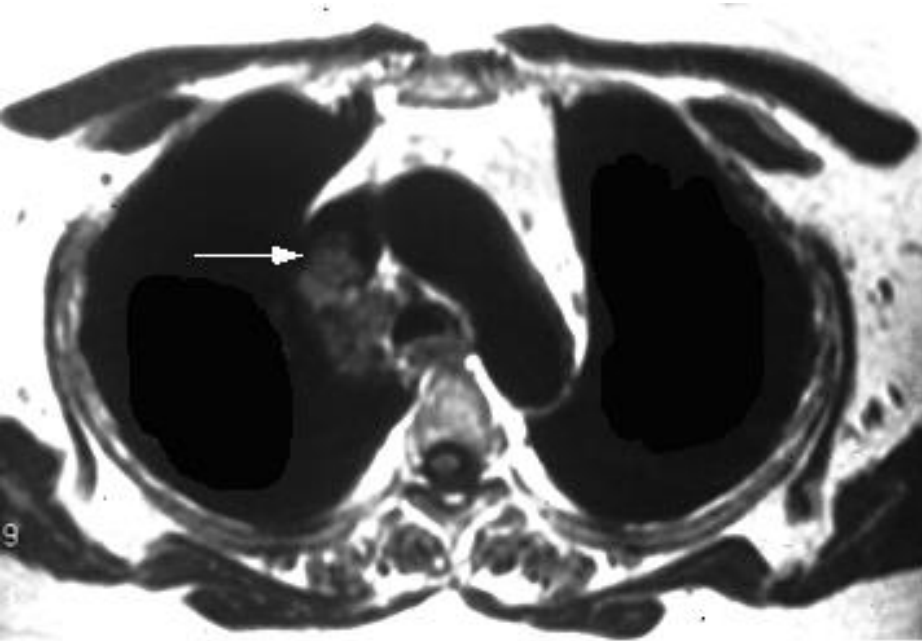


Síndrome de VCS

- **Diagnóstico**
 - TAC tórax
 - Nivel
 - Extensión
 - Identifica la causa
 - Angiotomografía
 - RNM
 - Alergia al Yodo
 - Falta de accesos venosos



SVC Diagnostico



- RNM: masa paratraqueal que invade VCS

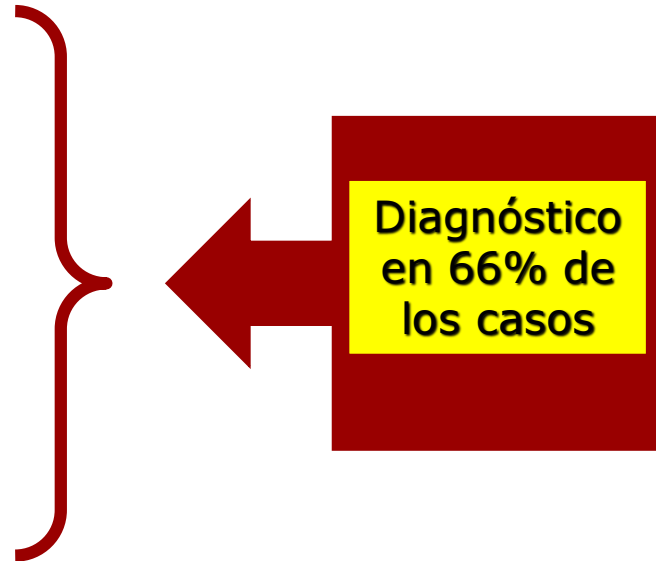
Síndrome de VCS

- **Diagnóstico histológico**
 - Esencial
 - Sirve para guiar el tratamiento
 - Permite establecer pronóstico

Síndrome de VCS

Diagnóstico histológico

- **Citología**
 - Esputo
 - Líquido pleural
- **Biopsia**
 - Adenopatías periféricas
 - Médula Ósea
- **Fibrobroncoscopía**
- **Mediastinoscopía**
- **Toracotomía**



Síndrome de VCS

- **Tratamiento**

- Linfoma

- Quimioterapia
 - Anticoagulación (trombosis asociada)

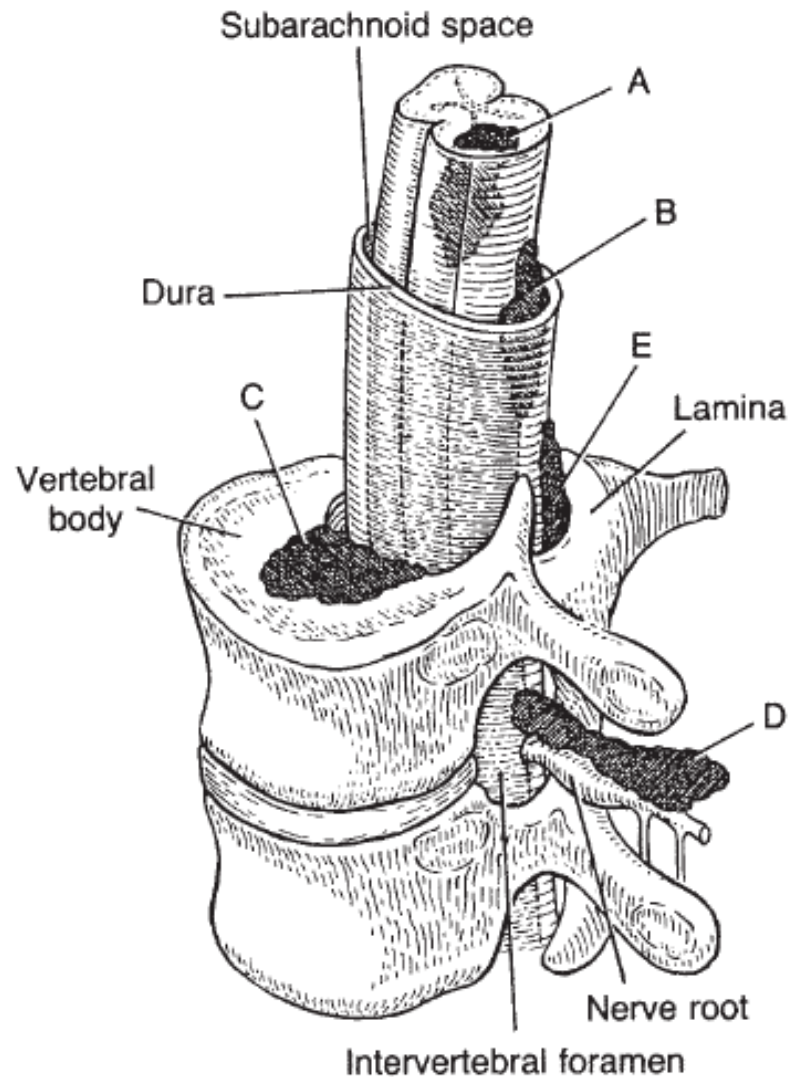
- Factores adversos

- **Estridor**
 - Disfagia
 - Rápida evolución

Síndrome de VCS

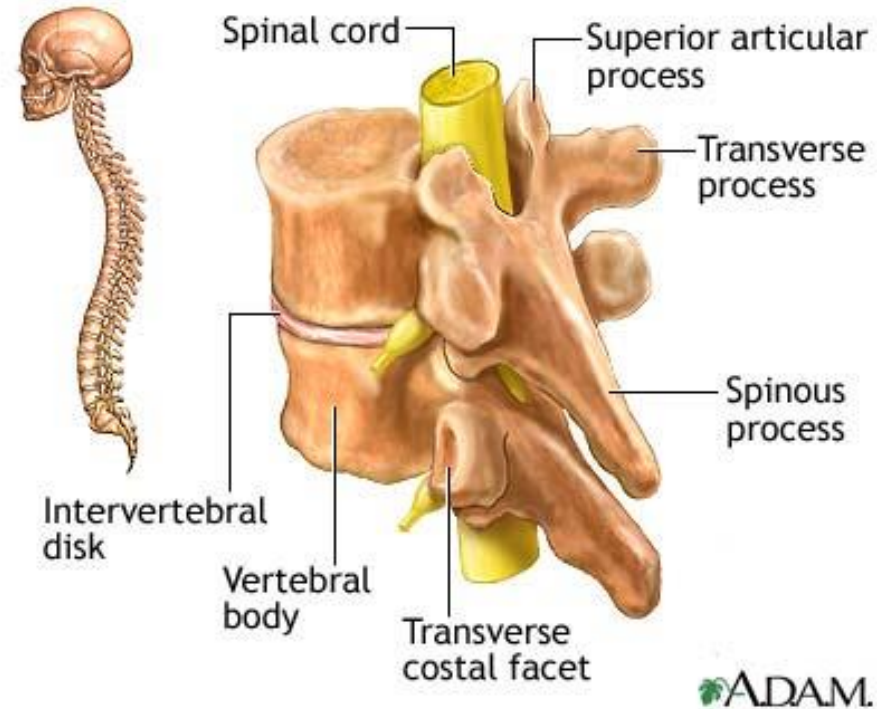
- No es una emergencia
 - Excepción: **ESTRIDOR**
- La radioterapia previa a la biopsia puede entorpecer el diagnóstico histológico
- Diferir el tratamiento hasta completar la evaluación diagnóstica no agrega riesgos si el paciente está estable
- Elevar la cabeza del paciente para disminuir la presión hidrostática y el edema
- Corticoides y diuréticos: efectividad no clara

Compresión de Médula Espinal



Compresión de Médula Espinal

- Cualquier indentación radiológica del saco dural
- El extremo inferior de la médula termina en L I
- Las raíces nerviosas lumbosacras forman la cauda equina



Compresión de Médula Espinal

- Invasión neoplásica del espacio entre las vértebras y la médula espinal (invasión epidural)
 - *Usualmente por metástasis óseas*
- Compresión del saco dural
- Frecuente complicación de neoplasias
- Puede cursar con dolor
- Puede causar pérdida irreversible de la función neurológica

Compresión de Médula Espinal

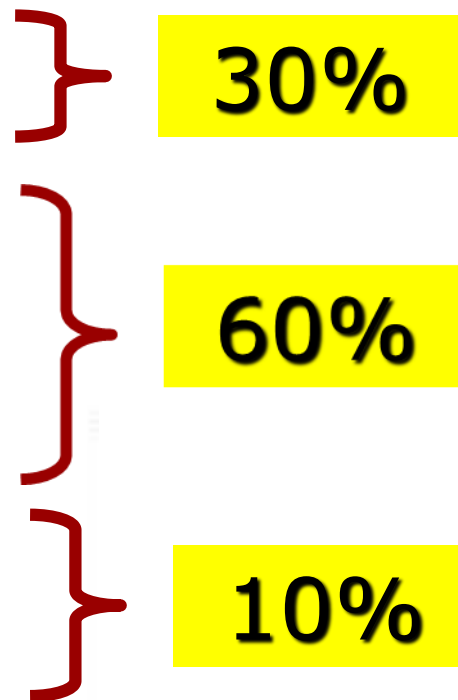
Causas

- Metástasis de tumores con predilección por columna
- Próstata, mama y pulmón
 - 15-20% de los casos
- Riñón, linfomas y mieloma
 - 5-15% de los casos

Compresión de Médula Espinal

Puede ser manifestación inicial de la neoplasia

- Alrededor del 20% de casos
- El diagnóstico en estos casos es hecho por biopsia de la lesión espinal

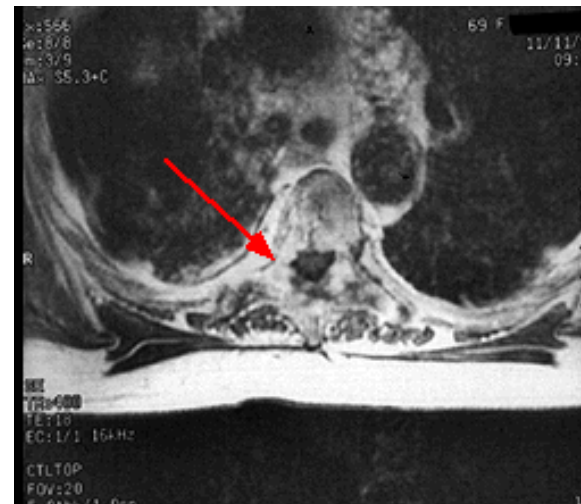


CME: Cuadro clínico

- **Dolor**
 - Usualmente primer síntoma
 - Intensidad creciente
 - Empeora con el decúbito (distensión de plexos venosos)
- **Paresia**
 - Extensores MMSS / Flexores MMII
 - Debilidad → tiende a ser simétrica
- **Alteración de la sensibilidad**
 - Parestesias
- **Disfunción autonómica**
 - Retención urinaria
 - Disfunción intestinal

CME: Diagnóstico

- Imagen de TODA la columna
- RNM: más útil que TC, radiografías y centellografía ósea
 - Indentación y compresión del saco dural
 - Permite diferenciar metástasis intramedulares y mielopatía por radiación



CME: Tratamiento

- Control del dolor
- Prevenir complicaciones
- Preservar o mejorar la función neurológica

CME: Tratamiento

- Dolor
 - Corticoides
 - Opiáceos
- Reposo en cama?
- Bifosfonatos
 - Reduce la incidencia de fracturas
 - Control del dolor óseo
- Anticoagulación
- Prevención de la constipación

CME: Tratamiento

- **Corticoides**

- *Altas dosis de Dexametasona*

- Bolo inicial 100 mg y luego 16 mg/día
 - Indicación: paraparesia o paraplejía

- *Bajas dosis de Dexametasona*

- Bolo inicial 10 mg y luego 16 mg/día
 - Indicación: Dolor pero mínima disfunción neurológica

CME: Tratamiento

- La estrategia está condicionada al estatus general y la expectativa de vida del paciente
 - Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia

CME: Tratamiento

Estrategia ideal

- Resección radical, reconstrucción con metilmetacrilato seguido de irradiación
 - Mayor probabilidad de recuperar y de mantener la deambulación
 - Selección: adecuada expectativa de vida y buen status clínico
- Laminectomía: no recomendada
 - No mejora el pronóstico
 - Desestabiliza la columna

CME: Tratamiento

Radioterapia

- Posterior a la descompresión quirúrgica
- Pacientes que no son candidatos a cirugía
- Respuesta
 - Resolución del dolor
 - Predictores de respuesta
 - Capacidad de ambulación pretratamiento
 - Velocidad de desarrollo del déficit motor
 - Radiosensibilidad en no ambulatorios

CME: Tratamiento

Quimioterapia

- Útil en neoplasias quimiosensibles
 - Linfomas
 - Neuroblastoma
 - Neoplasia de células germinales
 - Mama

Complicaciones relacionadas al tratamiento

Síndrome de Lisis Tumoral

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

- Grupo de trastornos metabólicos causados por la liberación masiva y abrupta de componentes celulares a la circulación sanguínea.
- Asociado a destrucción de células malignas
 - *Espontáneo*: mayor severidad
 - *Post quimioterapia*

Emergencia clínica y oncológica

Síndrome de Lisis Tumoral

- Trastorno metabólico producido por destrucción tumoral rápida
 - *Hiperuricemia*
 - Rotura de ADN
 - *Hiperkalemia*
 - Destrucción citoplasmática
 - *Hiperfosfatemia*
 - Catabolismo proteico
 - *Hipocalcemia*
 - secundaria a hiperfosfatemia

Síndrome de Lisis Tumoral (SLT)

Clasificación Cairo y Bishop

Laboratorio

2 o más alteraciones metabólicas:

- 3 días antes de quimioterapia ó
- 7 días después de quimioterapia

Clínico

Alteraciones de laboratorio +

↑ de creatinina +/- oliguria

SLT – Clasificación de Laboratorio

Hiperuricemia

Adultos: > 8 mg/dl

Niños: > límite superior normal

Hiperfosfatemia

Adultos: > 4,5 mg/dl

Niños: > 6,5 mg/dl

Hiperkalemia

> 6 mEq/L

Hipocalcemia

Calcio corregido < 7 mg/dl (iónico < 1,12)

SLT – Clasificación Clínica

Asociados a hiperkalemia

Arritmia cardíaca o muerte súbita

Asociados a hipocalcemia

Arritmia, muerte súbita, convulsiones, irritabilidad neuromuscular (tetania, parestesias, Trousseau, broncoespasmo), hipotensión, insuficiencia cardíaca

Insuficiencia renal

- Aumento del nivel de creatinina de 0,3 mg/dl del basal del pte (ó > 1,5 veces del normal para la edad)
- **Oliguria:** < 0,5 ml/kg/hora en 6 hs

SLT – Manifestaciones clínicas

Más frecuente posterior a inicio de QT → 6 a 72 hs

Duración: 3 a 7 días

Hiperkalemia: 6 a 72 hs de inicio QT → evento más serio

Hiperfosfatemia: 24 a 48 hs

Hiperuricemia: 48 a 72 hs

Riesgo de SLT

- **Factores tumorales**

- Gran masa tumoral
- Alta tasa de crecimiento tumoral
- Tumor muy quimiosensible (fase inicial)
- Estadio avanzado
- Neoplasias hematológicas
- Infiltración renal por linfoma
- Uso de Ac monoclonales

Riesgo de SLT Factores Tumorales

- **Neoplasias hematológicas**
 - Leucemias agudas (LLA, LMA)
 - LNH-B de alto grado (Burkitt, linfoblástico)
 - LNH-B Células grandes
 - LNH-B bajo grado (LLC)
 - Mieloma múltiple
- **Tumores sólidos**
 - Células germinales
 - *Oat cell*
 - Neuroblastoma

SLT Predictores en Linfoma

- **Tipos rápidamente proliferativos**
 - Linfoma difuso de grandes células
 - Linfoma/leucemia de Burkitt
 - Leucemia/linfoma linfoblástico
 - Linfoma del Manto variante blástica
- **LDH** > 2 veces el rango normal
- **Hiperuricemia** en el diagnóstico
- **Tumor o masa voluminosa** (*Bulky*)
- Compromiso extenso de MO
- Deterioro de la función renal al diagnóstico

Riesgo de SLT

- Factores relacionados al paciente
 - Hiperleucocitosis
 - Disfunción renal preexistente
 - Deshidratación
 - Poli-farmacia

Riesgo de SLT

- Factores bioquímicos
 - Acido úrico
 - LDH
 - Fosfato
 - Creatinina
 - pH urinario bajo

SLT Efectos Sistémicos

- *Insuficiencia renal aguda*
 - Nefropatía por uratos (pH ácido)
 - Fosfato de calcio (pH alcalino)
- *Síntomas neuromusculares* (Calambres, tetania)
 - Hipocalcemia
- *Arritmias cardíacas, Muerte súbita*
 - Hiperkalemia
 - Hipocalcemia

SLT - Monitoreo

- ECG basal y seriado
- Control de diuresis y balance (Peso)
- Laboratorio bioquímico basal y cada 12 hs durante 72 hs

Acido úrico

Potasio

Urea

Calcio

Creatinina

Fosforo

LDH

Magnesio

SLT – Estadificación por riesgo

ALTO

LNH: Burkitt, Linfoblástico

LLA: leucocitos ≥ 100.000

LMA: leucocitos ≥ 50.000 – Monoblástica

INTERMEDIO

LNH: LDGCB

LLA: leucocitos 50.000 - 100.000

LMA: leucocitos 10.000 – 50.000

LLC: leucocitos 10.000 – 100.000

Otras neoplasias: LMC, mieloma, sólidos (rápida proliferación con rápida respta a QT)

BAJO

LNH: Indolente

LLA: leucocitos ≤ 50.000

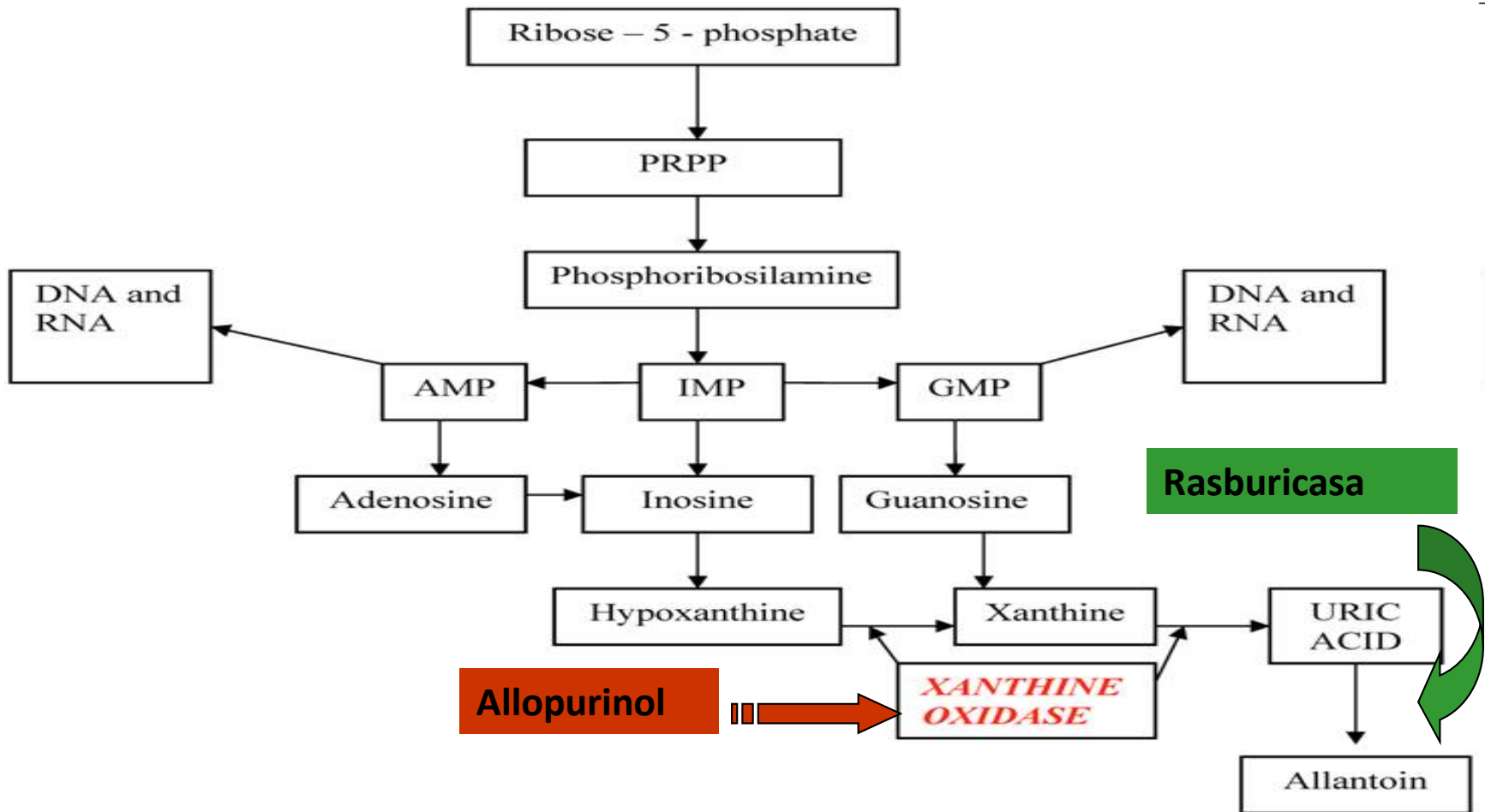
LMA y LLC: leucocitos ≤ 10.000

SLT Prevención y Tratamiento

- **Hidratación**

- La medida preventiva y terapéutica más importante
 - Aumenta el volumen intravascular y el flujo renal
 - Aumenta la tasa de filtración glomerular
 - Aumenta el volumen de orina y la dilución de solutos
- Iniciar 24 hs antes en paciente de alto riesgo
 - 3 L/m²/día
 - Diuresis \geq 3 L/día o $>$ 200 ml/hora
- Mantener 48 a 72 hs postquimioterapia
- Evitar aporte de CLK EV o alimentos con K

SLT Control de la Hiperuricemia



SLT Control de la Hiperuricemia

- **Allopurinol**

- Inhibidor de la Xantinooxidasa
 - Bloquea la conversión de xantina en ácido úrico
- Dosis
 - Profilaxis: 600 mg/d
 - Tratamiento: 600-900 mg/d

- **Rasburicasa**

- Urato oxidasa recombinante
 - Transforma el ácido úrico (insoluble) en allantoina (soluble)
- Dosis
 - 50 a 100 U/Kg/d

SLT Control de la Hiperuricemia

- **Allopurinol**

- Acción en 24-48 hs
- Actúa en úrico reciente, NO en ya formado
- Aumenta niveles de Xantina (puede precipitar)
- Ajuste de dosis en disfunción renal

- **Rasburicasa**

- Acción en 4 hs
- Uricolítico, no hay acumulación de precursores
- No necesita ajustar dosis en disfunción renal

SLT Prevención y Tratamiento

- **Alcalinización urinaria → NO**
 - El ácido úrico es más soluble con pH alcalino
 - Controversia
 - La alcalinización no mejora las anomalías inducidas por la hiperuricemia (Conger y Fald 1977)
 - Efectos adversos
 - Puede agravar las manifestaciones de hipocalcemia como la tetania
 - Aumenta el riesgo de depósito de fosfato de calcio en el riñón

SLT Prevención y Tratamiento

- **Hiperkalemia**
 - Restricción del aporte de K
 - Resinas de intercambio
 - ECG alterado o $K \geq 6.5$ mEq/L
 - Glucosa/insulina IV
 - Gluconato de Ca
- **Hiperfosfatemia e hipocalcemia**
 - Glucosa/insulina IV
 - NO corregir hipocalcemia
 - Salvo irritabilidad neuromuscular (Chvostek o Trousseau)

SLT Prevención y Tratamiento

- **Hemodiálisis**

- Hiperkalemia persistente
- Acido Úrico > 10 mg/dL
- Hiperfosfatemia refractaria o ascenso rápido
- Sobrecarga de volumen
- Hipocalcemia sintomática
- Uremia
- LDH en $\uparrow\uparrow$ + creatinina > 2 mg/dL y K^+ > 5 mEq/L

SLT – Estadificación por riesgo

ALTO

LNH: Burkitt, Linfoblástico

LLA: leucocitos ≥ 100.000

LMA: leucocitos ≥ 50.000 – Monoblástica

INTERMEDIO

LNH: LDGCB

LLA: leucocitos 50.000 - 100.000

LMA: leucocitos 10.000 – 50.000

LLC: leucocitos 10.000 – 100.000

LMC, mieloma, sólidos (rápido crecimiento o rápida rta a QT)

BAJO

LNH: Indolente

LLA: leucocitos ≤ 50.000

LMA y LLC: leucocitos ≤ 10.000

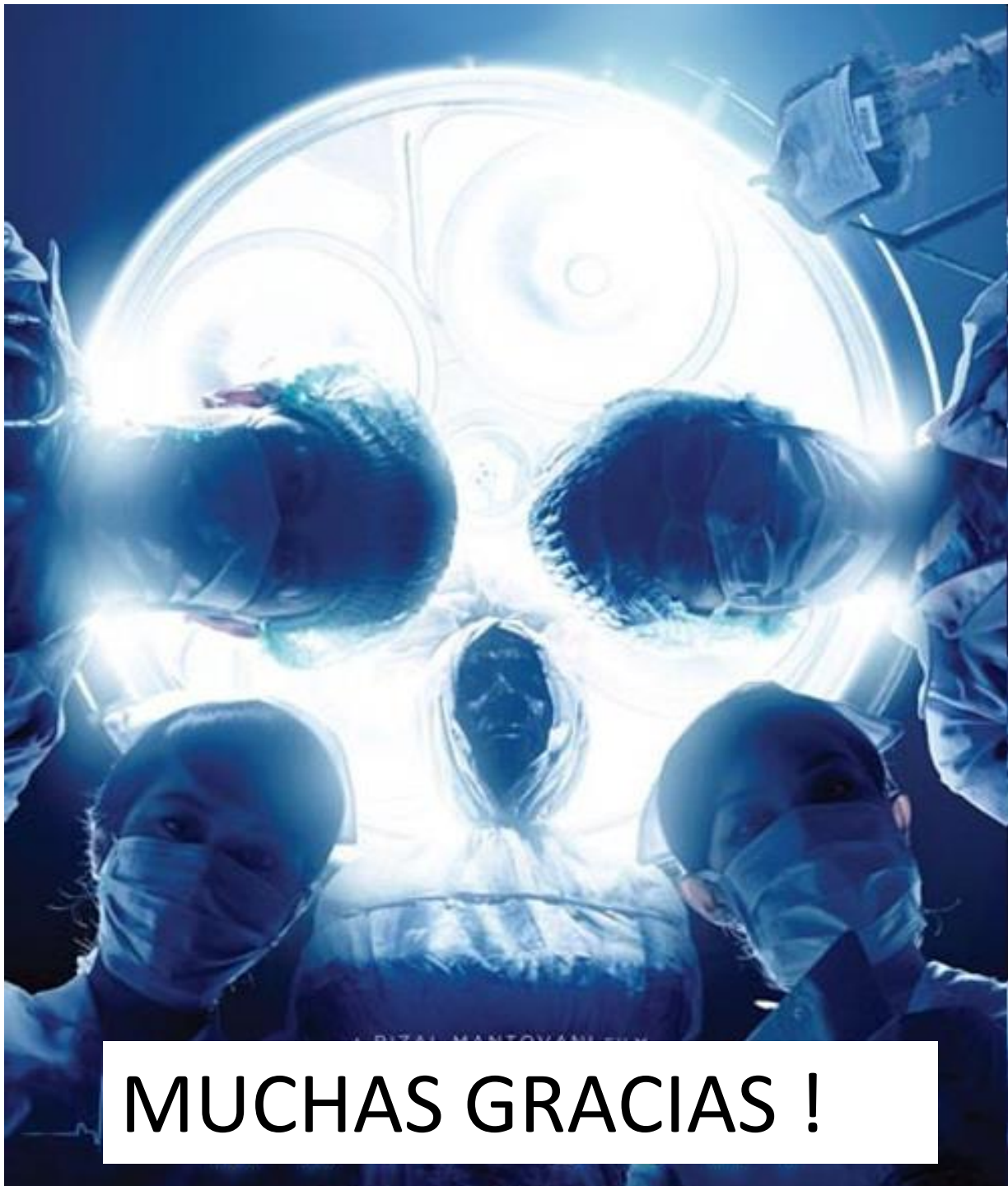
SLT – Manejo clínico según riesgo

BAJO RIESGO → Hidratación parenteral + Allopurinol + Laboratorio diario

RIESGO INTERMEDIO → Hidratación parenteral + Allopurinol o rasburicasa + monitoreo internado + Laboratorio cada 8-12 hs

ALTO RIESGO → Hidratación parenteral + Rasburicasa + monitoreo cardíaco + Laboratorio cada 6-8 hs

SLT CLINICO → Terapia Intensiva: hiperhidratación + monitoreo cardíaco + Rasburicasa y laboratorio cada 4-6 hs



MUCHAS GRACIAS !

BONUS

Un poco más de tiempo?

Complicaciones Metabólicas

Hipercalcemia

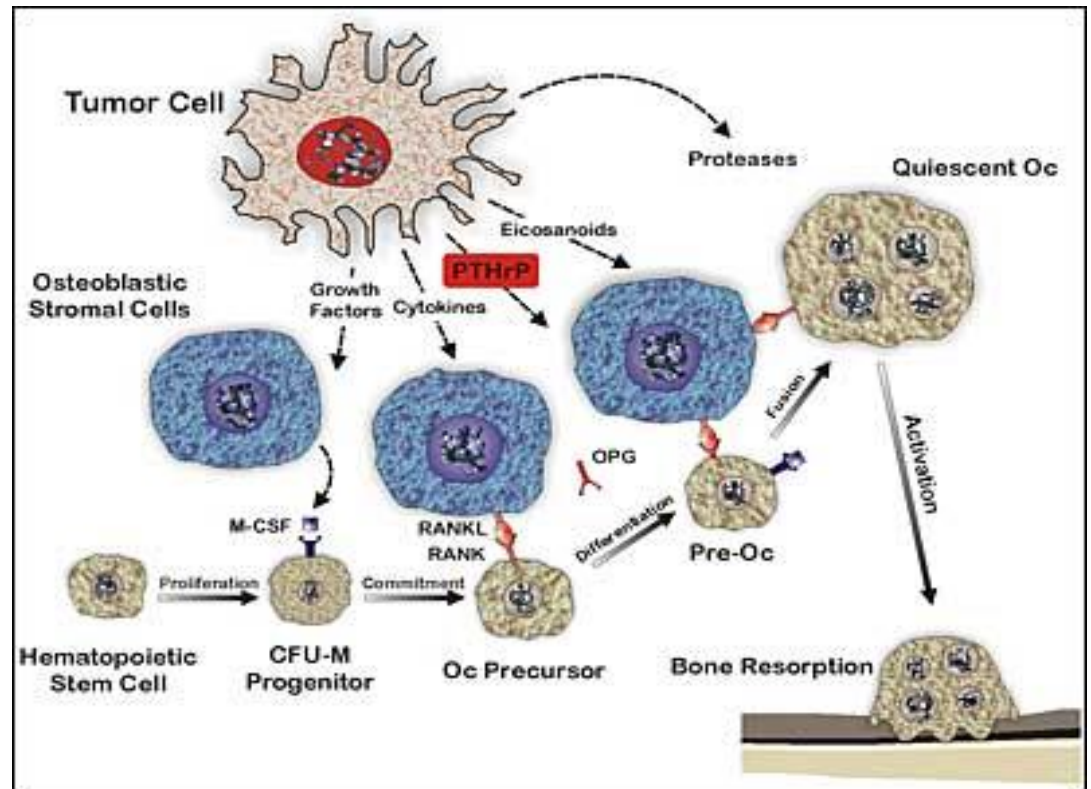
- Principales causas
 - Hiperparatiroidismo primario
 - Principal causa en sujetos ambulatorios: 90%
 - Neoplasia
 - Principal causa en sujetos hospitalizados 65% vs 25%
 - Otras

Hipercalcemia

- Frecuencia 10 a 20% de pacientes con cáncer
- Neoplasias asociadas
 - Mama
 - Pulmón
 - Mieloma Múltiple

Hipercalcemia

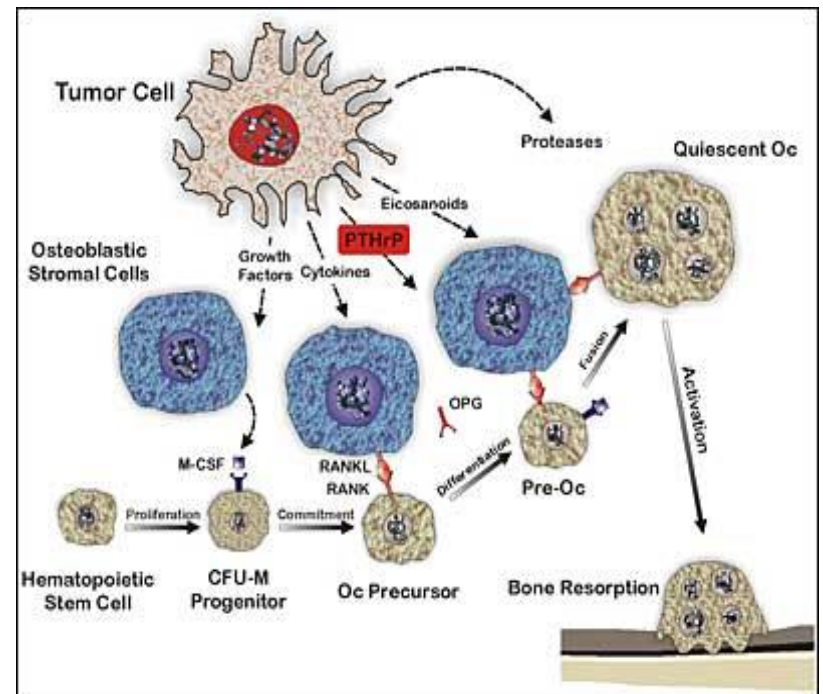
- Causa
 - Resorción ósea y liberación de Ca
- Mecanismo
 - Metástasis osteolíticas
 - Secreción de Proteína Relacionada a la Paratohormona
 - Producción tumoral de Calcitriol



Hipercalcemia

Metástasis osteolíticas

- Producción de citoquinas que inducen diferenciación de precursores osteoclastos
 - Mama
 - Ca Pulmón No Células Pequeñas
- Expresión PTHrP en células metastásicas
- Uso de Estrógenos o de Tamoxifeno
- Factor Activador de Osteoclastos
 - Mieloma



Hipercalcemia Humoral

- La causa más común de hipercalcemia en cáncer no metastásico
 - Linfoma no Hodgkin (LNH)
 - LMC en crisis blástica
 - Leucemia/Linfoma de células T
- Calcitriol
 - Principal causa en Linfoma de Hodgkin
 - 1/3 en LNH
 - Usualmente responde a corticoides

Hipercalcemia – Clínica

–*Precoz*

- Poliuria, nicturia, polidipsia
- Anorexia
- Debilidad

–*Tardíos*

- Trastorno progresivo de la conciencia
- Debilidad muscular severa
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal
- Prurito

Hipercalcemia: Tratamiento

- Tratamiento
 - Inhibir la reabsorción renal
 - TCP: Sol Salina, 200 a 300 ml/h, diuresis 100 a 150 ml/h
 - TCD: Furosemida?
 - Inhibir la resorción ósea
 - Bifosfonatos
 - Calcitonina
 - Nitrato de Galio

Hipercalcemia: Tratamiento

- **Bifosfonatos**

- Análogos no hidrolizables del pirofosfato inorgánico que se adsorben a la superficie de hidroxiapatita y evitan la liberación de Ca interfiriendo con la actividad metabólica del osteoclasto
- Citotóxicos para los osteoclastos

- **Calcitonina**

- inhibe la maduración de los osteoclastos y aumenta la reabsorción renal

- **Nitrato de Galio**

- inhibe una bomba de protones ATPasa dependiente de la membrana del osteoclasto

Hipercalcemia: Tratamiento

- **Bifosfonatos**

- Pamidronato

- 60 a 90 mg IV en 4 hs
 - Máximo efecto: en 2 a 4 días
 - Duración de efecto: 2 a 4 semanas

- Zoledronato

- 4 mg IV en 15 min
 - Duración de efecto: 32 a 43 días
 - Más nefrotóxico

Hipercalcemia: Tratamiento

- **Calcitonina**
 - 4 U/Kg SC c/12 hs
 - Inicio de acción: 4 a 6 hs
 - Descenso máximo de Ca: 1 a 2 mg/dL
 - Duración de efecto: 48 hs
- **Nitrato de Galio**
 - 200 mg/m²/d en infusión continua
 - Más potente que pamidronato y calcitonina
 - Desventajas: Infusión de 5 días y nefrotoxicidad
- **Hemodiálisis**
 - Hipercalcemia severa: 18 a 20 mg/dl y síntomas neurológicos

Hiponatremia

- Na plasmático < 135 meq/L
- La principal manifestación es la disfunción neurológica
- El diagnóstico precoz y el tratamiento efectivo son críticos para evitar resultados deletéreos

Diagnóstico diferencial

- Hiperosmótica
 - Hiperglucemia
 - Manitol
- Isoosmótica
 - Soluciones hipotónicas de glicina o sorbitol
 - “Pseudohiponatremia”
- Hipoosmótica
 - La mayoría de los desordenes están asociados con hipoosmolaridad

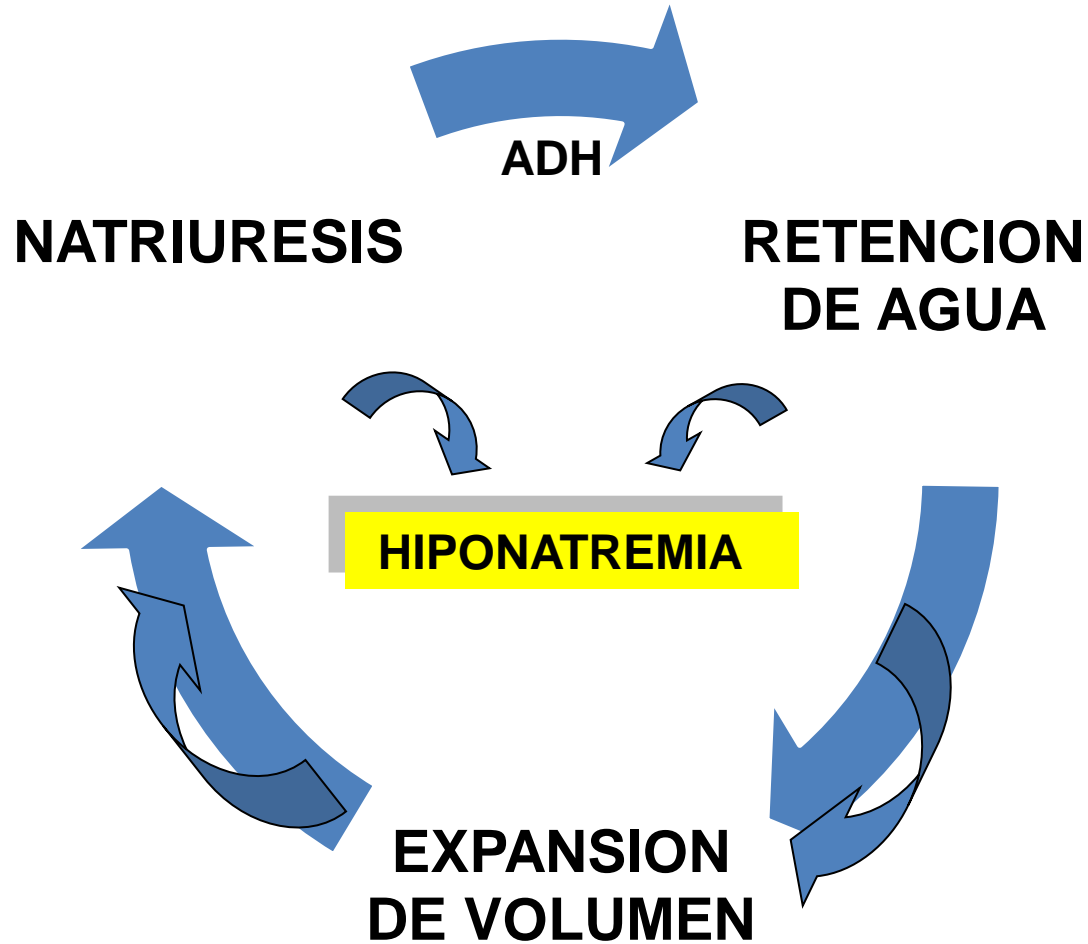
Manifestaciones clínicas

- Cefalea
- Náuseas
- Vómitos
- Calambres
- Letargia
- Inquietud
- Desorientación
- Hiporreflexia
- Convulsiones
- Coma
- Daño cerebral permanente
- Herniación
- Muerte

SIHAD

- Na sérico: < 135 mEq/L
- Osm sérica: < 280 mOsm/kg
- Na urinario: > 40 mEq/L
- Osm urinaria $>$ Osm sérica
- Función normal
 - Tiroides
 - Adrenal
 - Renal
- Ausencia
 - Edema
 - Deshidratación

Fisiopatología



Enfermedades pulmonares:

Infecciones
Asma
Fibrosis quística
EPOC
Insuficiencia respiratoria aguda
VMNI

Tumores:

Carcinomas: pulmón (SCLC 11-46%), orofaringe, gastrointestinales, genitourinarios, etc.
Linfomas
Sarcomas
1-2% de pacientes oncológicos
Puede agravarse por QT que estimula la ADH y/o vómitos asociados

Trastornos del SNC:

Infecciones (encefalitis, mielitis, etc)
Hemorragias y masas (HSA, TCE, LOEs)
Otros: Sdr Guillain-Barre, esclerosis múltiples...

Fármacos:

Carbamacepina, clorpropamida, clofibrato, ciclofosfamida, desmopresina, nicotina, oxytocina, opiáceos, fenotiacidas, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, ISRS, IMAO, ADT, Vincristina

Miscelánea:

VIH
Idiopática
Dolor
Postoperatorio
Ejercicio prolongado
Atrofia senil
Nauseas severas

SIADH

Síntomas relacionados con la Hiponatremia

Tratamiento de SIADH

- Restricción de agua
 - Principal medida para la hiponatremia asintomática
- ClNa
 - En hiponatremia sintomática, severa o resistente
 - La osmolalidad del fluido debe exceder a la urinaria
- Furosemida
 - Aumenta la excreción de agua empeorando la respuesta renal a la ADH