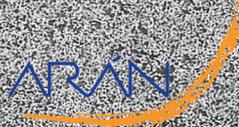
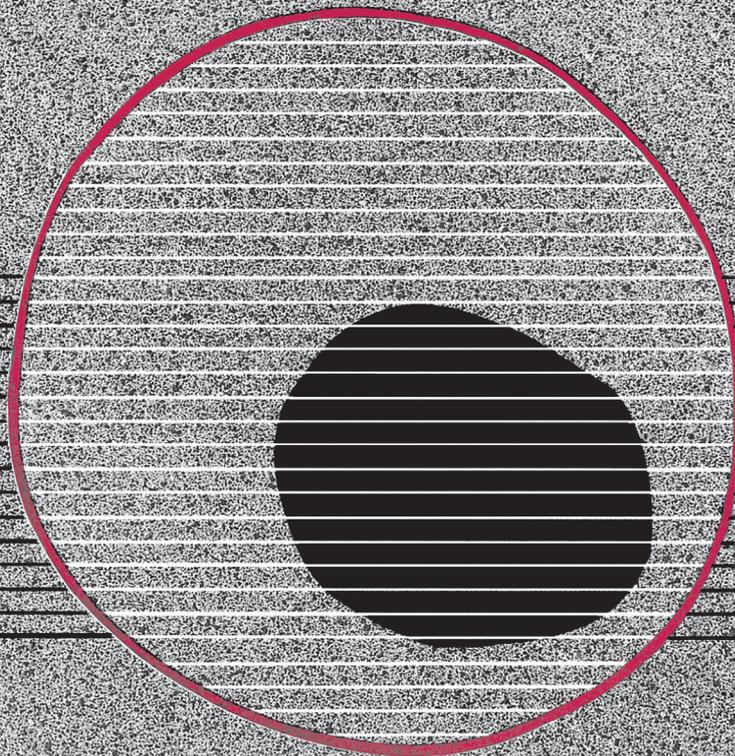


revisiones en

# CANCER

## URGENCIAS ONCOLÓGICAS

VOL. 15, NÚM. 1, 2001



revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 15**

**NÚM. 1**

Urgencias metabólicas en oncología M. C. Alonso López, A. Fernández Aramburo, J. L. Gómez-Aldaraví Gutiérrez, E. Noguerón Martínez	1
Síndrome de la vena cava superior J. Yahalom	15
Compresión medular. Diagnóstico y tratamiento S. Domínguez Fernández, J. A. López Martín, A. Rodríguez Lescure	26
Emergencias intracraneales en neuro-oncología G. Butti, G. Robustelli Della Cuna	33
Derrames neoplásicos V. Alberola, O. Juan	37

## Urgencias metabólicas en oncología

M. C. ALONSO LÓPEZ, A. FERNÁNDEZ ARAMBURO, J. L. GÓMEZ-ALDARAVÍ GUTIÉRREZ,  
E. NOGUERÓN MARTÍNEZ

*Sección Oncológica. Complejo Hospitalario de Albacete. Albacete*

### INTRODUCCIÓN

Las urgencias metabólicas se definen como alteraciones bioquímicas e hidroelectrolíticas que pueden presentarse en el paciente con cáncer, debidas a la producción de sustancias por el tumor, y/o como consecuencia del tratamiento antitumoral, que pueden hacer peligrar la vida del paciente si no se corrigen con rapidez y eficacia (Tabla I).

TABLA I

#### PROBLEMAS METABÓLICOS AGUDOS EN ONCOLOGÍA

Relacionados con el tumor
Hipercalcemia
Hipoglucemia
Acidosis láctica
Alcalosis metabólica hipopotasémica
Hiponatremia (secreción inadecuada de ADH)
Insuficiencia suprarrenal
Relacionados con el tratamiento
Hiperuricemia (síndrome de lisis tumoral)
Hiponatremia
Hipercalcemia

De las múltiples alteraciones metabólicas posibles, se van a comentar con más amplitud las tres situaciones más específicas del paciente con cáncer (hipercalcemia, síndrome de lisis tumoral y secreción inadecuada de ADH), y por último, se recogen más someramente algunas otras situaciones metabólicas complejas y menos frecuentes que también pueden poner en peligro la vida del paciente (acidosis láctica, hipo e hiperglucemia, y fallo suprarrenal agudo).

### HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia constituye la complicación metabólica más frecuente en los enfermos con cáncer, ocurriendo en el 5-20% de los pacientes oncológicos en algún momento de la evolución (1-3). A su vez, el cáncer es, con diferencia, la primera causa de hipercalcemias que requieren hospitalización. En pacientes ambulatorios, con hipercalcemias crónicas y menos sintomáticas, la principal causa es el hiperparatiroidismo primario (4). Los tumores que con más frecuencia asocian hipercalcemia son los de pulmón (sobre todo carcinoma epidermoide) y mama; también neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfomas), carcinoma renal, de cabeza y cuello, tiroides, o tumores uroteliales. En cambio, es rara en tumores gastrointestinales, de próstata y del aparato genital femenino.

Los límites de la normalidad para el nivel de calcio total en suero se sitúan entre 2,2-2,6 mmol/L (8,4-10,2 mg/dL). De este calcio total, el 40% está unido a proteínas (albúmina, fundamentalmente); otro 10% forma complejos con citrato y fosfato; el 50% restante se presenta en forma de calcio iónico, y son las variaciones de éste último las verdaderamente importantes. Los cambios en la concentración de proteínas séricas, frecuentes en los pacientes con cáncer, pueden hacer fluctuar los niveles de calcio total, y que éstos resulten engañosos en cuanto al calcio libre. En esos casos puede ser muy útil la determinación directa del calcio iónico, o utilizar alguna de las fórmulas que ajustan los niveles de calcio total a la concentración de albúmina; por ejemplo:

$$Ca_{\text{correctado (mg/dL)}} = Ca_{\text{medido (mg/dL)}} - [Albúmina_{\text{(g/dL)}} + 4]$$

## FISIOPATOLOGÍA

La homeostasis del calcio se mantiene mediante dos hormonas: la hormona paratiroidea (PTH), que regula el calcio iónico sérico, y que se estimula cuando el calcio disminuye, provocando su reabsorción a nivel óseo e incrementando la eficacia de la reabsorción tubular renal de calcio; además, la PTH estimula la conversión de 25-OH-vitamina D3 a su forma activa, 1,25 (OH) 2-vitamina D3, calcitriol, que aumenta a su vez la absorción intestinal de calcio y fósforo.

La hipercalcemia del cáncer se debe fundamentalmente al incremento de la movilización de calcio del hueso, por aumento de la resorción ósea. En un grado menor influye el aumento de la reabsorción tubular renal de calcio. No parece que tengan un papel importante en ella los factores dietéticos o de absorción intestinal de calcio. Hay factores que actúan como coadyuvantes, entre ellos la inmovilización, causada por la debilidad y la letargia asociadas a la hipercalcemia, que favorece la resorción ósea. También la anorexia y la emesis, unidas a la poliuria (por calciuresis), que en conjunto ocasionan deshidratación, con disminución del flujo renal y el filtrado glomerular, ocasionando una mayor reabsorción de calcio.

Tradicionalmente se ha diferenciado entre dos tipos de hipercalcemia neoplásica, la humoral y la osteolítica. La hipercalcemia humoral es la que está mediada por factores producidos por las células neoplásicas y liberados al torrente sanguíneo. El factor mejor caracterizado es la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) (5). Esta proteína, codificada por genes del cromosoma 12, presenta cierta homología con la PTH en la zona que se une al receptor, por lo que podría unirse al mismo y ejercer una acción similar. Es el mediador más común en pacientes con hipercalcemia tumoral, en particular cuando no hay metástasis óseas, aunque también es frecuente cuando las hay. Se encuentra elevado con frecuencia en pacientes con tumores sólidos e hipercalcemia, sobre todo en carcinomas de células escamosas, pero también en el 30-50% de cánceres de mama. No parece asociarse a neoplasias hematológicas. Los pacientes que presentan niveles elevados de PTHrP suelen tener tumores más avanzados, peor pronóstico y una peor respuesta hipocalcémica a los bifosfonatos. Hay pocas evidencias de que otros factores (citoquinas, prostaglandinas) sean mediadores humorales importantes en la hipercalcemia del cáncer.

El término hipercalcemia osteolítica alude a la que se desarrolla en presencia de afectación ósea por el tumor o sus metástasis. Hoy sabemos que, incluso cuando hay osteólisis masiva, la hipercalcemia no se debe a destrucción ósea directa por las células neoplásicas, sino que está mediada por factores producidos por las células tumorales o adyacentes, que actúan estimulando la resorción ósea osteoclástica en la zona. Hay estudios que implican a diversas citoquinas: factores de transformación-crecimiento alfa y beta (TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ), inter-

leuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), factores estimuladores de colonias hematopoyéticas (CSFs), factor de necrosis tumoral (TNF), la misma PTHrP, prostaglandinas (sobre todo PgE), etc. Los mecanismos deben de ser complejos, como lo demuestra la relativamente baja incidencia de hipercalcemia entre pacientes con metástasis osteolíticas.

Se han encontrado niveles altos de calcitriol en pacientes con enfermedad de Hodgkin, linfomas no hodgkinianos, mieloma y algunos tumores sólidos, que procedería de la conversión enzimática aumentada de la vitamina D3 en esos tumores. Esto podría ser causa de hipercalcemia humoral en estos pacientes, aunque no está definitivamente establecida la relación causa-efecto (6).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS. DIAGNÓSTICO

La sintomatología de la hipercalcemia es muy variada, por la implicación del calcio en múltiples funciones orgánicas. Puede haber síntomas generales como anorexia, pérdida de peso, polidipsia. A nivel digestivo ocasiona náuseas y vómitos, estreñimiento e incluso íleo. A nivel genitourinario hay poliuria, y es frecuente la insuficiencia renal. También puede haber clínica neuromuscular, por disminución de la excitabilidad, con fatiga, debilidad muscular, hipotonía e hiporreflexia. En cuanto al sistema nervioso central, pueden aparecer confusión, letargia, crisis comiciales, cuadros psicóticos, estupor e incluso coma. A nivel cardiaco, pueden evidenciarse alteraciones electrocardiográficas (alargamiento del intervalo PR y acortamiento del espacio QT, onda T amplia), bradicardia e incluso arritmias auriculares o ventriculares.

La severidad de la clínica no depende sólo del grado de elevación del ión, sino de la rapidez con que se eleva, siendo mejor tolerada cuanto más lenta es su instauración. Influyen otros factores, como la edad, el estado general, o la existencia de disfunción renal o hepática asociada. Los síntomas iniciales más frecuentes son debilidad y fatiga, letargia, estreñimiento, náuseas y poliuria. Esta clínica, aunque inespecífica, debe hacer sospechar una hipercalcemia, sobre todo en pacientes con diagnóstico previo de neoplasia.

Cuando la hipercalcemia se presenta en pacientes sin diagnóstico previo de cáncer, hay que hacer diagnóstico diferencial con otros procesos (Tabla II), entre los cuales el más frecuente es el hiperparatiroidismo primario. La hipercalcemia mediada por PTHrP presenta niveles de PTH bajos o indetectables (inhibidos por la hipercalcemia), mientras que un calcio alto con PTH normal o baja prácticamente excluye un hiperparatiroidismo primario.

## TRATAMIENTO

El mejor tratamiento de la hipercalcemia es el dirigido frente a la neoplasia subyacente, si es factible, pero ésta

TABLA II  
CAUSAS DE HIPERCALCEMIA

Mediada por PTH
Hiperparatiroidismo primario
Litio
Hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica severa
Asociada a neoplasias
Por vitamina D
Intoxicación por vitamina D
Enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, coccidioidomicosis, beriliosis)
Hipercalcemia idiopática infantil
Asociada a un aumento del recambio óseo
Inmovilización
Hipertiroidismo
Intoxicación por vitamina A, retinoides
Otras causas
Fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda
Síndrome de leche y alcalinos
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
Infección HIV

suele ser una complicación de tumores avanzados, para los que con frecuencia no hay tratamiento eficaz. Entre las medidas generales a adoptar, no parece que una dieta pobre en calcio suponga una medida eficaz, y resulta poco apetecible para este tipo de enfermos, por lo que no es aconsejable insistir en ella. Debe evitarse, en lo posible la inmovilización, cuestión que puede ser difícil en pacientes con deterioro de nivel de conciencia, fatiga y frecuentes limitaciones por afectación ósea metastásica. Debe también evitarse el uso de fármacos que disminuyan la excreción urinaria de calcio (tiazidas) o el flujo sanguíneo renal (antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del receptor H2), así como los que aportan calcio, vitamina D, vitamina A u otros retinoides.

Cuando la hipercalcemia es leve (calcio total <12 mg/dL) y asintomática, no hay consenso en cuanto a la necesidad de tratamiento, y una buena hidratación oral y las medidas generales comentadas pueden ser suficientes. La hipercalcemia leve pero sintomática debe recibir tratamiento, que no tiene por qué ser agresivo, e incluso puede realizarse en régimen ambulatorio, si se cumplen ciertas condiciones (tolerancia oral a líquidos, buen estado mental, buena función renal y ausencia de deshidratación importante) (1). En cuadros más severos, las medidas a adoptar y su urgencia deben guiarse según la clínica, precisando tratamiento agresivo si la calcemia supera los 14 mg/dL o la clínica es franca.

La medida inicial es la reposición intravenosa de líquidos, para contrarrestar la deshidratación originada

por la emesis, la ingesta líquida inadecuada y la poliuria. La expansión de volumen con suero fisiológico, al aumentar el flujo renal y la natriuresis, favorece la eliminación renal de calcio. El ritmo de infusión depende de la gravedad de la deshidratación y de las funciones cardiovascular y renal del paciente. Si no hay gran deterioro de las mismas, puede reponerse a razón de 300-400 mL/h o más en las primeras horas y hasta 4-6 litros en las primeras 24 horas. En todo caso, el efecto de esta medida aislada ante una hipercalcemia significativa es transitorio y limitado (mediana de descenso de la calcemia de 1 mg/dL) (7). Por ello, y por los riesgos asociados con la sobrecarga de volumen, no están indicadas hoy día rehidrataciones tan agresivas y prolongadas como en el pasado, usándose más precozmente los fármacos hipocalcémiantes. El uso de diuréticos de asa puede aumentar la excreción renal de calcio, pero no debe iniciarse hasta haber conseguido una adecuada expansión de volumen. Usados antes, su efecto sería el contrario, al contribuir a la hipovolemia y disminuir el flujo sanguíneo renal. La dosis debe ser moderada (furosemida, a dosis de 20-40 mg/12 horas) y ajustada al balance hídrico deseado. Durante la rehidratación, y con más motivo si usamos diuréticos, deben monitorizarse la función renal y los niveles calcio, magnesio, potasio y sodio.

Los bifosfonatos se han convertido, en los últimos años, en el tratamiento de elección de la hipercalcemia de origen tumoral (8). Han sustituido al resto de fármacos, a excepción del uso de corticoides en neoplasias hematológicas, y la adición de calcitonina en los primeros días del tratamiento en hipercalcemia severa con riesgo vital. Ejercen su acción fundamental interfiriendo la actividad osteoclástica, disminuyendo así la reabsorción ósea de calcio. En hipercalcemia se utilizan generalmente por vía intravenosa, por su limitada absorción vía oral. Se administran generalmente al principio del tratamiento, una vez asegurada, con la rehidratación, una excreción renal adecuada. Los dos más utilizados son clodronato y pamidronato. El etidronato resulta mucho menos eficaz en los estudios comparativos.

Es igual de efectiva una infusión intravenosa de clodronato de 1.500 mg en un solo día que la pauta de infusiones diarias de 300 mg durante 5 días, normalizando la calcemia en el 80% de casos aproximadamente. La duración mediana de la normocalcemia es de unas dos semanas. Aunque con frecuencia se continúa con clodronato oral tras su éxito vía intravenosa, se desconoce la eficacia de esta medida en el mantenimiento de la normocalcemia. Clodronato ha demostrado eficacia, con escasa toxicidad local, en su administración por vía subcutánea (9), lo que le confiere una utilidad especial en el entorno de cuidados paliativos domiciliarios.

El pamidronato se utiliza generalmente en infusión intravenosa en suero salino isotónico en 2-24 horas. La dosis recomendada se sitúa entre los 60-90 mg, sin que se haya demostrado una relación dosis-respuesta. Lo claro es que con 90 mg se alcanza normocalcemia en

más del 90% de casos (10). A esas dosis la respuesta parece independiente del mecanismo de la hipercalcemia, mientras que con dosis más bajas la respuesta es menor en hipercalcemias humorales que en aquéllas con metástasis óseas, en relación con el mayor papel de la PTHrP en las primeras. El efecto se aprecia pasadas 48 horas, y es máximo a los 7-10 días. Un estudio aleatorizado ha demostrado la superioridad de pamidronato sobre clodronato, no en términos de tasa de respuesta, sino en cuanto a la duración de la misma (duración mediana de normocalcemia de 28 frente a 14 días) (11). La tolerancia a pamidronato es buena, y los efectos secundarios generalmente se limitan a irritación en el punto de venopunción, fiebre y síntomas pseudogripales (20% de casos). Son menos frecuentes las náuseas-vómitos y la elevación de niveles de creatinina que con clodronato. A veces origina hipocalcemia, generalmente asintomática. Aunque su eliminación es renal, puede usarse y es seguro en insuficiencia renal, e incluso en pacientes en diálisis.

Se está estudiando el uso de nuevos bifosfonatos, más potentes, como ibandronato y zoledronato. El ibandronato se utiliza para esta indicación en algunos países, a la dosis de 4 mg en infusión intravenosa en 2 horas, que demostró una buena tolerancia y respuesta del 76% en pacientes con hipercalcemias moderadas-severas en un estudio.

Otro potente inhibidor de la resorción ósea es el nitrato de galio, que se ha mostrado muy eficaz en el tratamiento de la hipercalcemia tumoral, con tasas de respuesta del 75-80%, mostrándose superior en este aspecto a etidronato, calcitonina y pamidronato en estudios aleatorizados. Se utiliza a dosis de 100-200 mg/m<sup>2</sup>/d en infusión continua durante 5 días, alcanzando su máximo efecto después de finalizada la infusión. Además de precisar infusión continua prolongada, otro inconveniente es su nefrotoxicidad. No debe iniciarse hasta no haber rehidratado al paciente y asegurado buena función renal, evitando el uso de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Está contraindicado en caso de insuficiencia renal.

La calcitonina actúa inhibiendo la resorción ósea y aumentando la excreción renal de calcio. Se utiliza calcitonina de salmón a dosis entre 4-8 UI/kg cada 6-12 horas, vía intramuscular (absorción más fiable) o subcutánea. Su gran ventaja es la rapidez de acción, disminuyendo los niveles de calcio a las 2-4 horas de su administración. Tampoco tiene toxicidad importante, salvo raras reacciones de hipersensibilidad. La principal desventaja es el desarrollo de taquifilaxia, desapareciendo el efecto pasadas 48-72 horas, aunque se prosiga el tratamiento. Por ello, usada aisladamente, la tasa de respuestas que alcanza es baja (30%). Su principal indicación hoy día es en la hipercalcemia severa, de riesgo vital, para lograr un control rápido hasta que empiezan a funcionar otros fármacos más eficaces pero de inicio de acción más lento (bifosfonatos generalmente).

Los corticoides tienen utilidad en hipercalcemia en aquellos pacientes cuyas neoplasias subyacentes son sensibles a su efecto citostático, como el mieloma, linfomas y leucemias. La dosis a utilizar es 40-100 mg/día de prednisona (o equivalente). No deben usarse en neoplasias no hematológicas, pues no han demostrado efecto hipocalcemiante consistente en ellas. A veces se han mostrado útiles en la "llamarada" hipercalcémica del tratamiento hormonal del cáncer de mama.

La plicamicina (mitramicina) es un antibiótico antitumoral, que inhibe la resorción ósea por su efecto letal directo sobre el osteoclasto (inhibe la síntesis de RNA). Se utiliza en infusión rápida intravenosa, a dosis de 10-25 µg/kg. El efecto llega en 24-48 horas, y persiste unos días, por lo que puede usarse a dosis repetidas cada 3-7 días. Con dosis repetidas, pueden aparecer insuficiencia renal, hepatotoxicidad, trombopenia y diatesis hemorrágica. Por ello, suele reservarse para hipercalcemias severas y refractarias a otras medidas.

El fosfato actúa inhibiendo la reabsorción ósea. Por vía intravenosa es el fármaco que más rápidamente actúa (minutos), pero asocia efectos secundarios graves, como insuficiencia renal, hipotensión, calcificaciones extraesqueléticas o hipocalcemia, por lo que su uso prácticamente se ha abandonado. Por vía oral (1-3 g/día, en 3-4 dosis) es un inhibidor débil de la resorción ósea, y puede utilizarse en el tratamiento ambulatorio de la hipercalcemia leve. Puede producir diarrea o náuseas, que limitan con frecuencia la tolerancia, y además exige monitorización de los niveles de fósforo y de función renal.

En pacientes con fallo renal importante, o que requieran una reducción muy rápida de la calcemia (alteración mental profunda, arritmias graves) puede estar indicada la diálisis (peritoneal o hemodiálisis). El fluido de diálisis debe ser bajo en calcio, y debe ponerse especial atención al balance de fosfato.

Para finalizar, recordemos que la hipercalcemia se asocia con frecuencia a la enfermedad neoplásica avanzada, y la decisión sobre el tratamiento debe considerar siempre la expectativa vital del paciente. Puede ser éticamente reprochable tratar agresivamente a pacientes en situación terminal, cuya calidad de vida podría beneficiarse con más de un tratamiento meramente sintomático.

#### SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) representa un grupo de complicaciones metabólicas de evolución grave, normalmente debidas a una rápida lisis celular tras el tratamiento citotóxico de tumores extensos, altamente proliferativos y quimiosensibles, al producirse la salida de sus contenidos intracelulares al torrente sanguíneo. Se caracteriza por el desarrollo de hiperuricemia, hiperpotasemia e hiperfosfatemia seguida de hipocalcemia, pudiendo acabar en fallo renal agudo (12).

## FISIOPATOLOGÍA

La salida brusca intracelular de iones, ácidos nucleicos, proteínas y sus metabolitos, tras la lisis celular tumoral, puede sobrepasar los mecanismos normales de homeostasis (fundamentalmente el aclaramiento renal) y resultar en el espectro clínico asociado con el SLT, conduciendo a la insuficiencia de muchos sistemas orgánicos y a la muerte. Se suele observar tras el tratamiento antineoplásico de pacientes con tumores quimiosensibles e incluso quimiocurables. Este síndrome ocurrirá, por tanto, en LNH de alto grado (en particular tipo Burkitt), leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica crónica en fase acelerada que respondan a la quimioterapia, incluso se han descrito casos de leucemia linfocítica crónica (13). La incidencia global es desconocida, y sólo ha sido estrechamente estudiado en el LNH de alto grado. En un estudio retrospectivo de 102 pacientes con LNH de alto grado, la incidencia fue del 42% por varias pruebas de laboratorio, pero sólo el 6% fue clínicamente significativo (14). En los últimos años, con la incorporación de fármacos cada vez más eficaces, se ha descrito este síndrome en numerosas neoplasias no hematológicas, voluminosas y con alto índice proliferativo, después de tratamientos no asociados clásicamente al SLT. Así, se ha observado en pacientes con carcinoma de mama metastásico, tumores de células germinales, carcinoma microcítico de pulmón, estadio diseminado y neuroblastomas, entre otros (15). Además, también se ha observado tras el tratamiento con otros agentes sin potente actividad mielosupresora, tales como interferón, tamoxifeno, metotrexato intratecal (16); después de la administración de corticoides en linfomas y leucemias muy sensibles y, ocasionalmente, de forma espontánea antes de iniciar el tratamiento (17). Estos pacientes suelen tratarse ambulatoriamente y pueden acudir a los Servicios de Urgencias con complicaciones graves (18). De todas formas, este síndrome no suele ser común en la actualidad debido a las medidas preventivas usadas a menudo antes de administrar la quimioterapia (19).

Los fenómenos fundamentales que contribuyen al síndrome de lisis tumoral dependen de la liberación de productos intracelulares, con aparición de:

1. *Hiperuricemia*. Resulta del catabolismo de las purinas de los ácidos nucleicos y su rápida liberación extracelular. La cantidad de ácido úrico varía según la fracción de crecimiento del tumor, volumen tumoral y la sensibilidad al tratamiento. El ácido úrico está ionizado en un 98% a pH fisiológico, formando sal sódica en forma de urato. A medida que el pH desciende, como en el túbulo renal, el ácido úrico se encuentra progresivamente menos ionizado, lo cual lo hace menos soluble (20). Con niveles plasmáticos normales de urato, la concentración de ácido úrico en la orina se acerca a su solubilidad máxima, por lo que concentraciones elevadas incrementan el riesgo de precipitación de cristales de ácido úrico en los conductos colectores y túbulos distales renales, pudiendo provocar una uro-

patía obstructiva, reduciéndose la tasa de filtración glomerular y conduciendo a la nefropatía aguda por ácido úrico, que es una secuela potencialmente desastrosa del SLT (21). Este daño también puede favorecerse por la deshidratación, obstrucción ureteral, historia previa de insuficiencia renal y la necesidad de fármacos nefrotóxicos (como aminoglucósidos ante infección activa). Ocasionalmente, puede aparecer fallo renal agudo espontáneo debido a nefropatía aguda por ácido úrico antes del tratamiento en pacientes con hiperuricosuria asociada a neoplasias hematológicas y en algunos tumores sólidos con alto porcentaje de *turnover* celular.

2. *Hiperkaliemia*. Se produce por la rápida liberación de potasio desde el citoplasma de las células lisadas. Además, la quimioterapia también puede alterar la ATPasa de sodio/potasio de la membrana celular, favoreciendo la salida del potasio. El riñón, que incluso su función puede estar ya alterada, se ve incapacitado para aclarar la masiva concentración del potasio liberado, lo que aumenta más la hiperkaliemia, llegando a ser una amenaza para la vida.

3. *Hiperfosfatemia*. Resulta de la liberación rápida de fósforo a partir de las nucleoproteínas desde las células neoplásicas, cuya concentración puede ser incluso 4 veces superior a la de las células normales. Inicialmente, los riñones incrementan la excreción urinaria y disminuyen la absorción tubular, hasta que el mecanismo de transporte tubular se satura. De igual modo, puede producir depósito de fosfato cálcico en los túbulos renales al exceder el producto calcio/fosfato, favorecido también por una alcalinización excesiva, lo que conduce a la inflamación del intersticio y atrofia tubular posterior, que va a comprometer aún más la limitada excreción de fosfatos.

4. *Hipocalcemia*. Es secundaria a la hiperfosfatemia, como resultado de la precipitación del fosfato cálcico en tejidos extraóseos.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS. DIAGNÓSTICO

Cuando el síndrome de lisis tumoral se ha instaurado, entre dos y cinco días después de administrar el ciclo de quimioterapia, aparecen signos de insuficiencia renal como oligoanuria o anuria, arritmias cardíacas o sintomatología neuromuscular, calambres o debilidad secundarios a la hiperkaliemia; irritabilidad neuromuscular debida a la hipocalcemia manifestada por signo positivo de Chvostek (contractura tetánica del músculo facial) o Trousseau (espasmo carpopedal) e, incluso, tetania franca y convulsiones. Pueden evolucionar a estados confusionales hasta llegar al coma metabólico. Las arritmias cardíacas letales son la consecuencia más seria de la hiperkaliemia. La clínica debería ser desconocida para cualquier oncólogo, por haber logrado prevenir su aparición en todos los casos (22).

## TRATAMIENTO

La base del tratamiento radica en la *identificación de pacientes de riesgo* (Tabla III) y la toma de medidas profilácticas 2 a 3 días antes del inicio de la terapia anti-neoplásica (1):

TABLA III

## FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

---

Tumores con alto porcentaje proliferativo y sensibilidad a los agentes citotóxicos  
Grandes masas tumorales  
Función renal previa alterada  
Niveles séricos elevados de LDH o ácido úrico  
Deshidratación

---

—Ingreso de los pacientes en una Unidad que disponga de personal familiarizado con las complicaciones asociadas al SLT. Retrasar la quimioterapia hasta que las alteraciones metabólicas que predisponen al síndrome se hayan corregido (sobre todo función renal e hiperuricemia). Disponer de un adecuado acceso venoso.

—*Hidratación adecuada para lograr una diuresis forzada que elimine los solutos intracelulares liberados*: suero salino y glucosado 4-5 l/24 h. Es el principal mecanismo de protección de la nefropatía aguda por ácido úrico. Se suele continuar 48 a 72 horas después de completar la quimioterapia. La cantidad de líquidos depende de la función cardiovascular y diuresis de cada paciente. Se intentará obtener una diuresis de 100 ml/h. Si ésta no se logra, puede administrarse furosemida 20-100 mg o en infusión continua de 10 a 20 mg/hora, para prevenir la retención hídrica, sobrecarga intravascular, edema o ascitis; además, puede ayudar a la prevención de hiperkaliemia.

—*Alopurinol*: 300-600 mg/24 h para mantener el nivel de ácido úrico por debajo de 10 mg/dl. Evita el paso de hipoxantina a ácido úrico, inhibiendo la enzima xantino-oxidasa. En los pacientes con insuficiencia renal puede producir un síndrome consistente en rash, hepatitis, eosinofilia y empeoramiento renal, por lo que se ha de ajustar la dosis. Interfiere con la degradación de mercaptopurina, 6-tioguanina y azatioprina, por lo que su dosis se ha de reducir de 50 a 75% si el paciente recibe alguno de estos agentes quimioterápicos.

—*Alcalinización de la orina*: mantener un pH >7 para facilitar la solubilidad del ácido úrico y evitar su precipitación en el túbulo renal, mediante la administración de bicarbonato sódico 50 a 100 mEq/L de líquido intravenoso o 2-4 g/4-6 h vía oral. Si existe alcalosis metabólica, puede ser útil la acetazolamida 150 a 200 mg/m<sup>2</sup>, inhibidor de la anhidrasa carbónica, que inhibe la excreción de iones hidrógeno (por lo que está contraindicada ante acidosis metabólica). La alcalinización de la orina puede precipitar el fosfato cálcico en los

túbulos renales, por lo que no se recomienda en caso de hiperfosfatemia o hipocalcemia.

—Monitorización de pH urinario, electrolitos séricos (Ca, Mg, Ac. úrico, P, K, Na, LDH, albúmina, antes del tratamiento y al menos dos veces al día durante las primeras 48 a 72 horas después del inicio de la terapia citotóxica o más a menudo si se evidencia el desarrollo de lisis tumoral) y balance hídrico (fundamental en pacientes con reducida reserva cardíaca o función renal alterada).

Probablemente, los enfermos que presentarán inespereadamente un SLT son aquéllos que no están todavía diagnosticados de un proceso maligno y que tienen espontáneamente necrosis tumoral o están tratados con esteroides por un problema independiente. Establecer el diagnóstico en este caso puede ser difícil. Una vez instaurado este síndrome (23) hay que:

—Reforzar las medidas ya descritas, intentando corregir las alteraciones electrolíticas y de equilibrio ácido-base. En caso de hiperkaliemia-hipocalcemia: ECG y monitorización cardíaca hasta corrección de anomalías.

—La hiperkaliemia es la primera anomalía amenazante para la vida y puede ocurrir dentro de las primeras 6 a 72 horas después del inicio de la terapia. El tratamiento incluye resinas de intercambio iónico (resincalcio) vía oral (15 g cada 6 h) o como enemas, o bien terapia combinada glucosa/insulina: dextrosa al 20% con 10 a 20 U de insulina regular por litro, a 20-100 ml/h, para reintroducir el potasio al espacio intracelular, seguidos del ajuste de glucosa e insulina de acuerdo con la glucosa en sangre. Si existe hiperkaliemia grave con alteraciones ECG, administrar calcio intravenoso para antagonizar la toxicidad cardíaca, aun en presencia de un mayor riesgo de incremento en la precipitación de fosfatos.

—Hipocalcemia grave con manifestaciones clínicas: administración parenteral de gluconato cálcico con precaución para no exacerbar la precipitación de fosfato cálcico y, en casos de hipocalcemia persistente mantenida, un metabolito de la vitamina D (calcitriol) hasta que el síndrome se corrija.

—La hiperfosfatemia se trata con la misma solución de glucosa e insulina usada para la hiperkaliemia; además, quelantes del fósforo (hidróxido de aluminio 1-2 gramos cada 4-6 horas, según la cifra de fósforo).

—El tratamiento de la hiperuricemia es la hidratación enérgica para lograr una diuresis de 100 ml/h; y aumentar la dosis de alopurinol de 300 a 600 mg/día.

Cuando se evidencie un empeoramiento agudo de la función renal con oliguria y/o hiperkaliemia resistente a medidas conservadoras, la instauración precoz de hemodiálisis es el único tratamiento efectivo y su no realización puede convertir una situación clínica potencialmente reversible en irreversible. Los criterios de inclusión de un paciente con SLT en hemodiálisis son (24):

- Potasio >6 mEq/dl
- Ácido úrico >15 mg/dl

- Creatinina >10 mg/dl
- Fósforo >10 mg/dl (o en rápido aumento)
- Hipocalcemia sintomática (tetania o convulsiones)
- Sobrecarga de volumen (fallo cardiaco) y oliguria

La nefropatía por ácido úrico responde rápidamente a la hemodiálisis, así como la hiperkaliemia, hipocalcemia e hiperfosfatemia aunque, debido a la gran carga de fosfato en estos pacientes, suele ser necesario repetir el procedimiento a intervalos de 12 a 24 horas. La diálisis peritoneal es mucho menos efectiva que la hemodiálisis en corregir las anomalías metabólicas y puede ser técnicamente difícil, debido a la presencia de tumor dentro del abdomen o hepato-esplenomegalia. Si se necesita la diálisis durante cinco a siete días, el pronóstico es grave.

Como conclusión, recalcar que el éxito en el manejo del SLT depende, en gran parte, de la identificación precoz de las características clínicas y de laboratorio, así como signos y síntomas del paciente de riesgo. El inicio de medidas profilácticas y la rápida detección y tratamiento de anomalías metabólicas, evitarán complicaciones severas que podrían llevar a la muerte del paciente.

#### HIPONATREMIA Y SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE ADH (SIADH)

La hiponatremia (sodio sérico <130 mEq/l) es una complicación relativamente frecuente en Oncología. De hecho, es la alteración electrolítica más frecuente en pacientes hospitalizados por cualquier causa, y van a presentarla hasta un 4% de los pacientes oncológicos hospitalizados (3). De ellos, 1/3 de los casos va a deberse a depleción de sodio, y otro 1/3 a SIADH; los enfermos hiponatremicos parecen tener mayor mortalidad que los enfermos oncológicos normonatremicos.

La hiponatremia, en cualquier paciente, puede clasificarse inicialmente según el volumen extracelular:

—*Hipervolémico*: pacientes con ascitis (bien maligna, o por insuficiencia hepática), edemas de cualquier causa (insuficiencia renal o cardiaca grave, etc.). Se caracterizan por un Na en orina (uNa) <20 mEq/L, con características prerrenales.

—*Normovolémico*: más a menudo producido por secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), que se caracteriza por uNa >20 mEq/L o más raramente por insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo.

—*Hipovolémico*: depleción de Na x pérdidas extrarenales como vómitos –incluyendo emesis post-quirúrgica–, o deshidratación por diuréticos; presentan uNa <20 mEq/L (salvo en casos de pérdida renal de Na por diuréticos).

La causa de hiponatremia más específica de los pacientes oncológicos es el síndrome de secreción inadecuada de ADH.

#### FISIOPATOLOGÍA

El síndrome de secreción inadecuada de ADH (o síndrome de Schwartz-Bartter) puede producirse por varias causas:

—Síndrome paraneoplásico asociado con tumores malignos, principalmente carcinoma microcítico de pulmón.

—Enfermedades del sistema nervioso central (lesiones intracerebrales, traumatismos cefálicos y hemorragia subaracnoidea o hematoma subdural, trombosis cerebral, encefalitis, meningitis tuberculosa).

—Enfermedades pulmonares (tuberculosis, neumonía, empiema o absceso pulmonar).

—O por fármacos (ciclofosfamida –sobre todo dosis altas o intermedias–, vincristina –generalmente junto con neurotoxicidad–, o morfina, que producen un estímulo para la liberación de arginina-vasopresina).

El SIADH implica una secreción persistente de ADH –o un péptido vasopresin-like– por el tumor, bien de manera autónoma, o en respuesta a determinados estímulos que sobrepasan el efecto inhibitor de la osmolaridad plasmática disminuida. La consecuencia inmediata es la retención excesiva de agua por el riñón, y secundariamente, una hiponatremia dilucional, con hipoosmolaridad plasmática; la expansión del volumen extracelular reduce la secreción de aldosterona, con aumento de pérdidas de Na en orina, e hiperosmolaridad (3). Pero además también depende de una ingesta de agua excesivamente alta (en casos sin ingesta excesiva de agua, pueden no presentar síntomas) (25).

El SIADH se observa en 1-2% de pacientes con cáncer. El tumor asociado con mayor frecuencia al SIADH (70-80% de los casos) es el cáncer de pulmón, sobre todo el carcinoma indiferenciado de células pequeñas; En este tumor, hasta un 3-15% de los casos presentan hiponatremia con criterios de SIADH. Un 40% se hallan niveles de ADH aumentados en plasma, y hasta 2/3 de los pacientes tendrán trastornos en la excreción de agua (secreción “silente” de ADH, puesta de manifiesto por pruebas de sobrecarga acuosa). El desarrollo de SIADH no está relacionado con el estadio clínico, ni con la localización de las metástasis, y no implica un peor pronóstico de la enfermedad. Pero también se ha descrito este síndrome en una amplia variedad de carcinomas (pulmón, páncreas, próstata, mama), y linfomas (Hodgkin y no Hodgkin), aunque generalmente se trate de casos puntuales.

También pueden coexistir en pacientes con neoplasias, alguna otra causa de hiponatremia, tanto por secreción inadecuada de ADH (enfermedades pulmonares, o del SNC), como presencia de sobrecarga acuosa (cirrosis con ascitis, insuficiencia suprarrenal), etc.

Especialmente importante es el uso de ciertos fármacos, pues citostáticos como ciclofosfamida o vincristina, y la propia morfina, tienen capacidad para estimular la secreción de ADH por la neurohipófisis; así un paciente tratado con ciclofosfamida, e hidratado para

prevenir la cistitis, combina el efecto del medicamento en disminuir el aclaramiento de agua libre, y la sobrecarga líquida, que pueden conducir a SIADH sin verdadera secreción ectópica de la hormona.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS. DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes se descubren por el hallazgo analítico de hiponatremia, con mínimas manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas pueden ser problemas digestivos (anorexia, náuseas, vómitos), y debilidad generalizada, pero sobre todo van a depender del efecto de la hiponatremia sobre el SNC (lo que se ha denominado encefalopatía hiponatrémica). Por la libre circulación del agua a través de la BHE, las neuronas se edematizan, produciendo (de menor a mayor grado de hiponatremia) cefaleas, apatía, calambres musculares, desorientación, agitación, letargo, convulsiones y coma, que ocasionalmente puede producir la muerte por parada respiratoria o herniación. La incidencia de muerte o secuelas neurológicas permanentes es menor del 5%. Pueden ocurrir signos neurológicos focales en ausencia de metástasis cerebrales (pero ante su alta frecuencia en el carcinoma indiferenciado de pulmón, siempre hay que descartarlas) (26).

El grado de hiponatremia, y sobre todo, la velocidad a la que se ha desarrollado, junto con la edad y estado general previo del enfermo, son los factores determinantes de la gravedad de los síntomas. El desarrollo agudo, en pocas horas, de una hiponatremia no muy marcada, causa un cuadro clínico de gravedad, ya que la capacidad de las neuronas para "expeler" partículas osmóticamente activas, evitando así la tumefacción cerebral requiere un tiempo más prolongado. Este mecanismo de protección cerebral es muy efectivo en la hiponatremia crónica (desarrollo en días o semanas), permitiendo tolerar cifras de sodio de unos 110 mEq/L.

Para hacer el diagnóstico de SIADH, deben cumplirse ciertos criterios (27). El paciente debe tener:

- Hiponatremia (Na sérico <130 mEq/L)
- Osmolaridad plasmática disminuida (<270 mOs/kg)
- Osmolaridad urinaria + de 150 mmol/kg mayor que la plasmática (usualmente 500 mOs/kg o mayor)
- Hipernatriuria (>20 mEq/L), sin tratamiento diurético
- Niveles altos de ADH en sangre\*
- Prueba de sobrecarga acuosa anormal\*\*

El paciente además debe tener una función renal, suprarrenal y tiroidea normal, así como un volumen extracelular normal (ausencia de edemas y tensión arterial normal, en reposo o con los cambios posturales).

(\*) Las concentraciones de ADH, por RIA, permanecen anormalmente altas con unos niveles de osmolaridad plasmática que normalmente inhiben la liberación de ADH, si bien no es una prueba disponible rutinariamente (por lo que no es imprescindible para el diagnóstico).

(\*\*) Es peligroso realizar la prueba de sobrecarga en pacientes con Na <125 mEq/L, por lo que no es recomendada para confirmar el diagnóstico de SIADH. Con cifras de sodio algo mayores, esta prueba puede ser útil para poner de manifiesto un SIADH clínicamente oculto.

También es importante obtener una lista completa de los medicamentos que está tomando el paciente, pues ciertas drogas pueden disminuir la excreción de agua libre, bien actuando sobre los túbulos renales, o induciendo la producción de ADH: se incluye la morfina, ciclofosfamida, vincristina, clorpropamida, amitriptilina y clofibrato.

Hay que plantear el diagnóstico diferencial con otras causas de SIADH no neoplásicas, como infecciones respiratorias, TB, meningitis, traumatismos craneoencefálicos, y ciertos fármacos, como la ciclofosfamida, la vincristina, la clorpromazina, la morfina, etc.

Conviene hacer, ante todo enfermo tumoral que presente cifras bajas de Na, una evaluación de diversas causas añadidas que pueden ser causa de hiponatremia, para realizar tratamiento específico. Asimismo, descartar posibles causas de liberación de la ADH, no meramente tumoral, como el estrés, el dolor, patología pulmonar o del SNC asociadas, o fármacos. Si alguna de estas causas está presente en un paciente con SIADH y enfermedad maligna, deben tratarse en un esfuerzo por controlar la hiponatremia.

Y viceversa, ante un paciente con un SIADH "idiotípico" tradicionalmente se recomienda realizar una búsqueda exhaustiva de un posible tumor de células pequeñas de pulmón, que incluya, probablemente, un estadiaje completo, con CT toracoabdominal y posiblemente broncoscopia. Quizá una excepción sean los pacientes ancianos, donde el SIADH tiene un curso más benigno, y en los que en la mayoría de los casos están relacionados con patología pulmonar no tumoral (28): probablemente sólo requieren historia médica, farmacológica exhaustiva y radiografía de tórax.

#### TRATAMIENTO

En el tratamiento de cualquier hiponatremia, el primer paso es valorar el estado del volumen extracelular. Los casos de hipervolemia suelen responder bien a restricción hídrica, mientras que por el contrario, los casos de hipovolemia requieren en primer lugar sal y suplementos de agua. Puede ser difícil distinguir entre casos de hipovolemia y de SIADH leves; algunos autores (29) utilizan un protocolo de tratamiento con 1 litro de S. salino iv al día x 2 días; si el Na sérico aumenta más de 5 mEq/L, es consistente con hiponatremia hipovolémica por pérdida renal de sal; mientras que si aumenta menos de 5 mEq/L es consistente con SIADH. Este protocolo es útil en todos los casos excepto en casos de severa hipovolemia e hipotensión postural, que requieren mayor suplemento de Na.

Cuando se ha hecho el diagnóstico de SIADH, el tratamiento dependerá de la causa, del nivel de sodio alcanzado, y la gravedad de los síntomas y los signos clínicos.

En el SIADH asociado a tumores, un punto fundamental es el tratamiento del cáncer subyacente (bien quimioterapia en el carcinoma microcítico de pulmón, cirugía o radioterapia, cuando estén indicadas, como en el caso de metástasis cerebrales), obteniéndose la desaparición del síndrome si se alcanza la RC. El SIADH secundario a patología intracraneal suele ser transitorio y ceder por sí mismo; el secundario a patología pulmonar no tumoral, cede con el tratamiento etiológico. En el caso de hiponatremia secundaria a fármacos, el cuadro se resuelve al suspender la administración del mismo.

1. *Tratamiento de casos leves.* En pacientes con hiponatremia discreta, el tratamiento es la restricción de líquidos, a 500 mL/día (o la pérdida urinaria diaria más 500 mL/d), con lo que la natremia se irá recuperando gradualmente (7 a 10 días). Esto plantea problemas a la hora del tratamiento citostático con fármacos como la ciclofosfamida, que requieren una hidratación marcada: se requiere un balance estricto, y utilizar, según éste, suero salino fisiológico, furosemida y reemplazamiento de electrolitos.

2. *Tratamiento de casos graves.* En caso de manifestaciones clínicas graves (crisis convulsivas y coma, fundamentalmente), y con hiponatremia severa ( $<125$  mEq/L), la meta del tratamiento es iniciar y mantener una rápida diuresis de agua libre con furosemida iv (1 mg/kg de peso); junto con reemplazamiento horario del Na y K perdidos en la orina. Usualmente esto puede conseguirse administrando suero salino fisiológico (0,9%) y añadiendo suplementos de Na y K, o sólo si hay estado mental alterado o crisis, con suero salino hipertónico al 3% más furosemida cada 4 horas (con cuidado por la posibilidad de precipitar una insuficiencia cardíaca). Para algunos autores, este tratamiento debería llevarse a cabo en UCI. El aumento de las cifras de Na en sangre debe ser  $<1-2$  mmol/L/h, y nunca mayor de 8 mmol/L en las primeras 24 horas, ante el riesgo de desarrollar mielinosis central pontina (la presentarán más de un 60% de pacientes con rápida corrección de la hiponatremia, que se manifiesta por un deterioro neurológico del paciente tras 3-4 días en que presentó mejoría inicial clínica: puede presentar cambios en la conducta, mutismo acinético, o en casos graves, parálisis pseudobulbar o cuadriparesia), con alta mortalidad. La RM se ha mostrado especialmente útil para su diagnóstico. Los pacientes con mayor riesgo para desarrollar este síndrome son aquellos con más de dos días de una hiponatremia severa y corrección rápida (mayor de 20 mEq/L al día).

3. *Tratamiento crónico.* El punto principal del tratamiento crónico es la restricción hídrica a 500-1.000 ml/d. Cuando esta medida aislada no es eficaz, puede utilizarse la demeclociclina (300-600 mg/12 h), en pacientes sin enfermedad hepática. La demeclociclina

inhibe la acción de la ADH en los túbulos renales, causando una "diabetes insípida nefrogénica" (pérdida de agua libre), permitiendo una restricción menos rígida en la ingesta de líquidos. El inicio de acción puede ser  $>1$  semana. El litio también se ha utilizado para inhibir la acción de la ADH a nivel renal, pero sus resultados son menos regulares, y tiene mayores efectos adversos. La urea (30 mg/d en 100 ml de jugo de naranja) puede administrarse sin requerir restricción hídrica adicional, pues causa una pérdida de agua libre de unos 1.500 ml/d, y no tiene los efectos secundarios (nefro- o hepato-toxicidad, ni sobrecrecimiento bacteriano) de los dos medicamentos anteriores.

## OTRAS EMERGENCIAS METABÓLICAS

### ACIDOSIS LÁCTICA

La acidosis láctica es una emergencia metabólica debida a la acumulación de ácido láctico en sangre; esta complicación metabólica es poco frecuente, pero potencialmente severa y generalmente de mal pronóstico y con mala evolución.

Se distinguen dos grandes grupos:

—*Tipo A:* debido a una insuficiente liberación de oxígeno para las demandas tisulares (hipoxia hística), casi siempre secundaria a situaciones de shock o sepsis;

—*Tipo B:* donde la hipoxia hística no tiene una relación directa con la patogenia y pueden estar asociadas a diferentes enfermedades como la diabetes, insuficiencia renal y hepática, infección, cáncer, pancreatitis, o ser secundarias a fármacos o tóxicos, y también relacionarse con enfermedades hereditarias.

La acidosis láctica asociada a neoplasia, sin evidencia clínica de insuficiencia circulatoria o hipoxemia, es poco frecuente, y la mayoría de los casos han sido descritos en pacientes con tumores hematológicos, sobre todo leucemias o linfomas coincidiendo con el inicio de la progresión de la enfermedad y casi siempre con extensa afectación metastática hepática. Escasos son los casos descritos en tumores sólidos (31). Ante una hipoxia tisular, se produce un aumento en la glucólisis, en condiciones anaeróbicas, dando como metabolito final el lactato y de la misma forma la hipoxia agravará su eliminación hepática y renal. Por lo tanto, el acumulo de lactato es debido a un aumento en su producción y una disminución en su catabolismo.

Si la acidosis láctica es secundaria a una situación de shock, los signos y síntomas de ésta dominarán el cuadro, con curso fulminante, colapso cardiovascular irreversible y acidosis en aumento, con una mortalidad del 90%.

En los casos que la hipoxia de los tejidos no es la principal responsable, la sintomatología puede atribuirse fácilmente al trastorno metabólico, siendo ésta inespecífica y variable, aunque típicamente se presenta con hiperventilación e hipotensión, además de posible debi-

lidad, anorexia, taquicardia, náuseas y vómitos, estupor, cianosis periférica y evolucionar al shock franco cuando empeora la acidosis.

Debido a su escasa incidencia en pacientes con cáncer, deben siempre descartarse otras causas de acidosis láctica potencialmente tratables.

El diagnóstico de certeza se establece por los estudios de laboratorio. La cuantificación de lactato muestra niveles superiores a 4 mmol/l (2 mEq/L), aunque la mejor medida de laboratorio para detectar el lactato es el estudio del *anion gap* de los electrolitos séricos que estará aumentado, una vez excluida la uremia, cetosis y la ingesta de tóxicos (salicilatos o metanol). Habitualmente el pH está disminuido (<7,37) por aumento del lactato en sangre, aunque en estadios iniciales éste puede estar normal o aumentado.

El pronóstico es ominoso. Sin embargo, el pronóstico está determinado generalmente por la enfermedad subyacente y no por la acidosis propiamente.

El tratamiento debe basarse en la restauración de la perfusión y conseguir una oxigenación adecuada, debiendo administrarse bicarbonato para corregir la acidosis grave.

En casos de acidosis tipo B, el tratamiento debe basarse en el tratamiento de la neoplasia subyacente; y en los casos menos graves, es muy controvertido el empleo de bicarbonato, llegando a comunicarse un aumento en los niveles de lactato y dióxido de carbono. El tratamiento con bicarbonato, en caso de establecerse ha de ser lento, ya que por los quimiorreceptores periféricos se puede producir una hipoventilación que disminuya aún más el pH y provoque hipercapnia, atravesando el dióxido de carbono la barrera hematoencefálica con mayor rapidez, haciendo más ácido el LCR y empeorando los síntomas neurológicos. Se desplazaría a la izquierda la curva de disociación de hemoglobina, aumentando su afinidad por el oxígeno, y disminuyendo todavía más la oxigenación de los tejidos. Si la acidosis es grave, o no se puede corregir la causa (neoplasias avanzadas) se debe utilizar el tratamiento sintomático. No existe ningún estudio que demuestre un aumento en la supervivencia de estos pacientes.

#### HIPOGLUCEMIA

La etiología más frecuente de hipoglucemia en pacientes con cáncer es la ingesta de antidiabéticos orales o el tratamiento con insulina por una diabetes mellitus conocida, en un paciente que en ese momento precisa de unas dosis menores, al cambiar sus hábitos de alimentación por falta de apetito (frecuente durante los tratamientos activos) o en etapas avanzadas de la enfermedad.

Clásicamente se menciona a los insulinomas como productores de hipoglucemia, pero se trata de tumores raros. Además de la hipoglucemia que se presenta específicamente en las neoplasias endocrinológicas (insulinomas, que comprenden hasta un 10% de los casos de

hiperinsulinismo), otras neoplasias no endocrinas pueden ocasionar hipoglucemia, en ocasiones graves, y es en estos casos cuando hablamos de hipoglucemia paraneoplásica (32).

Estos tumores tienden a ser grandes, con frecuente invasión hepática (a diferencia de los insulinomas que suelen ser de pequeño tamaño), y suele tratarse de tumores mesenquimales en el 50% de los casos (mesoteliomas, fibrosarcomas, hemangiopericitomas) y hepatomas en un 25%. Rara vez se trata de carcinomas suprarrenales (5-10%) o del tracto gastrointestinal (5-10%). El mesotelioma es el tumor que más frecuentemente presenta hipoglucemia como síntoma de presentación, sobre todo los de localización abdominal.

Se han sugerido varios mecanismos etiológicos para la hipoglucemia relacionada con el cáncer:

1. En el momento actual se cree que el mecanismo más probable es la producción por el tumor de sustancias con actividad *insulin-like*: somatomedina A y C, sintetizadas en condiciones normales por el hígado y factores de crecimiento *insulin-like* (IGF-I e IGF-II), con acciones biológicas similares a la insulina, pero de estructura distinta a ésta (33). Aproximadamente el 40% de pacientes con cáncer e hipoglucemia sintomática han mostrado niveles elevados en plasma de sustancias con actividad *insulin-like*.

2. También puede participar un fallo en los mecanismos contrarreguladores con disminución de la respuesta hiperglucemiante con secreción disminuida de glucagón, hormona adrenocorticotropa (ACTH) o glucocorticoides. No parece constituir una causa independiente de hipoglucemia.

3. Otros mecanismos, como la utilización excesiva de glucosa por el tumor o la infiltración hepática masiva (quizá en estos casos están disminuidas la glucogenolisis y la gluconeogénesis), por sí solos no parecen suficientes para causar hipoglucemia, probablemente la combinación de ambos mecanismos (catabolismo acelerado y producción disminuida) es lo que podría producir hipoglucemia (22).

4. Pueden detectarse hipoglucemias erróneas por un artefacto, en pacientes con leucemias agudas. Los blastos consumen la glucosa del plasma mientras están en el tubo de muestras.

Se considera hipoglucemia una cifra de glucosa en plasma en el adulto inferior a 40-50 mg/dl. Los síntomas de la hipoglucemia (debilidad, mareo, sudoración, náuseas) pueden desarrollarse lentamente hasta llegar a sintomatología neurológica grave: estupor, coma, agitación y ocasionalmente crisis focales. La detección de hipoglucemia notable durante estas crisis lleva al diagnóstico. La hipoglucemia asociada a cáncer suele ocurrir tras el ayuno o ejercicio físico, la hipoglucemia postpandrial no suele ser parte del síndrome. En la fase inicial los síntomas suelen presentarse por la mañana tras el ayuno nocturno.

Aunque el tratamiento de elección es el específico, la mayoría de los pacientes son subsidiarios de medidas

sintomáticas: administración de glucosa y, a veces, corticoides. El tratamiento inicial con infusión de glucosa iv (25-50 ml al 50% y luego glucosado al 10%) controla los síntomas agudos y suministra unas medidas temporales mientras se realizan otros tratamientos específicos. Se deben mantener cifras de glucemia por encima de 60 mg/dl.

No existe tratamiento fisiopatológico eficaz que bloquee la liberación de insulina o su actividad ni que actúe sobre las sustancias *insulin-like*. Los citostáticos para células de los islotes no tienen efecto sobre la producción de sustancias *insulin-like*. Si la hipoglucemia es secundaria al propio tumor y el tratamiento específico no es posible, puede ser necesario tratar los síntomas de hipoglucemia, a veces graves, con corticoides a dosis altas o glucagón (0,5-1 mg intravenoso, intramuscular o subcutáneo) que pueden proporcionar un alivio sintomático. Se ha utilizado en algún caso infusión continua de glucagón con bomba portátil de infusión. Hay pocos datos sobre su efectividad a largo plazo.

En caso de insulinoma está indicada la resección si es benigno o diazóxido en caso de contraindicación quirúrgica. La quimioterapia con estreptozotocina y 5-fluorouracilo en insulinomas malignos alcanza repuestas de hasta el 60%. En los sarcomas o mesoteliomas se puede intentar quimioterapia o radioterapia, aunque suelen ser casos avanzados.

#### HIPERGLUCEMIA

Una glucemia >140 mg/dl sugiere una tolerancia a la glucosa disminuida.

La etiología más común de hiperglucemia en pacientes oncológicos es la diabetes mellitus. Otras situaciones pueden provocar hiperglucemia como la administración exógena de glucosa (p. ej., nutrición parenteral total), y el uso, muy frecuente en Oncología, de corticosteroides. Estos fármacos se utilizan como antieméticos en pacientes que reciben quimioterapia, en la premedicación en caso de tratamiento con taxanos, en el tratamiento de algunas complicaciones oncológicas (metástasis cerebrales, compresión medular) y también como fármacos coadyuvantes en la analgesia. Otras causas poco frecuentes de hiperglucemia son algunos tumores endocrinos gastrointestinales (glucagonoma, somatostatina) y el feocromocitoma, que se asocian con intolerancia a la glucosa. El glucagonoma se caracteriza por la asociación de intolerancia a la glucosa (diabetes leve), eritema necrolítico migratorio y pérdida de peso. En el somatostatina se asocia diabetes leve, esteatorrea, colelitiasis y tumor pancreático. La hiperglucemia puede detectarse como signo acompañante en el síndrome de secreción ectópica de ACTH. La producción ectópica por parte de algunos tumores de ACTH, la cual es normalmente segregada por la hipófisis, ocasiona el llamado síndrome de Cushing.

De todos los casos de síndrome de Cushing, el 68%

son de origen hipofisario, 17-27% son de causa adrenal y 5-15% son ectópicos. El carcinoma microcítico de pulmón es el tumor más frecuentemente asociado a síndrome de Cushing (4,8-19%) (35), y el 50% de los síndromes de Cushing ectópicos se asocian con este tumor. Con menos frecuencia se asocia a otros tumores como los carcinoides bronquiales y tímicos, timomas y tumores pancreáticos de los islotes.

Generalmente los pacientes con hiperglucemia están asintomáticos. En casos graves tienen síntomas típicos de diabetes (polidipsia, polifagia, poliuria, visión borrosa, cansancio).

El síndrome de Cushing ectópico se presenta con hipocaliemia, alcalosis, hiperglucemia, hipertensión, edema y fatiga muscular. Excepto en tumores indolentes, otras características del exceso de cortisol como la obesidad central, cara de luna, estrías, hirsutismo, generalmente no son evidentes, porque la evolución de la enfermedad a veces es muy corta y la hiperfunción adrenal tiene que estar presente por periodos largos de tiempo antes de que los rasgos clínicos aparezcan.

El diagnóstico de este síndrome precisa la presencia de cortisol libre en orina (>100 µg/dl), cortisol en plasma >10 µg/dl, concentración en plasma de ACTH >200 picog/dl y cortisol en plasma a las 8 de la mañana >5 µg/dl después de supresión con dosis altas de dexametasona (2 mg/6 h durante 2 días o una dosis simple de 8 mg a media noche). Antes de llegar a este diagnóstico deben ser excluidas otras causas que producen hiperglucemia, hipocaliemia, alcalosis hipocaliémica, edema y fatiga muscular.

El tratamiento es similar al de la diabetes mellitus: en hiperglucemias leves sólo dieta, en moderada, anti-diabéticos orales y en grave, insulina. Hay que tener especial atención con pacientes diabéticos, de edad avanzada y en tratamiento con esteroides, por el elevado riesgo de descompensación. El tratamiento del síndrome de Cushing ectópico es el tratamiento específico del tumor que lo ocasiona, aunque en algunos se necesita corregir el hiper-corticismismo, utilizando sustancias inhibitorias de la glándula suprarrenal (aminoglutetimida, ketoconazol) (36).

#### FALLO SUPRARRENAL AGUDO

El fallo cortical suprarrenal es raro en la población general, pero puede ser más frecuente en pacientes con cáncer. El reconocimiento de este síndrome es muy importante porque pone en peligro la vida del paciente y porque el tratamiento adecuado puede resolver el cuadro clínico.

La etiología de la insuficiencia cortical suprarrenal puede ser debida tanto a enfermedades propias de la corteza como a enfermedades del eje hipotálamo-hipofisario (37). En pacientes con cáncer puede ocurrir en metástasis suprarrenales, que es una localización frecuente en cáncer de mama (58%), pulmón (42%), melanoma

maligno (50%) y linfomas no Hodgkin (25%). Algunos fármacos, utilizados para el tratamiento del cáncer, pueden producir fallo suprarrenal (38): la aminoglutetimida, aunque es raro a las dosis habituales de 500 mg, el acetato de medroxiprogesterona en pacientes en los que se prolonga el tratamiento más de 2 años, altas dosis de ketoconazol y el tratamiento crónico con corticosteroides. La administración de esteroides a dosis altas, como pauta antiemética, produce temporalmente supresión de la función cortical suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal de causa hipofisaria puede producirse de forma aguda por hemorragia súbita en un tumor hipofisario grande y constituye una urgencia grave.

Las manifestaciones clínicas son debidas a la deficiente actividad glucocorticoide y mineralcorticoide, y dependen de la causa y de la rapidez en su instauración.

Es raro el origen neoplásico. La mayoría de los cuadros de insuficiencia suprarrenal observados en pacientes neoplásicos tienen origen iatrogénico: aparecen tras la retirada de un tratamiento con corticoides que se ha mantenido mucho tiempo. El uso reciente de corticosteroides debe ser recordado cuidadosamente. Debe tenerse un alto índice de sospecha cuando ocurre un rápido deterioro inespecífico. En la insuficiencia propiamente cortical, en general la clínica no se hace manifiesta hasta que se destruye más del 90% de la glándula, salvo que concurren situaciones de estrés (39). Gracias a la práctica de exploraciones como la TAC o la RM, ha aumentado la posibilidad de diagnóstico de este síndrome. Aproximadamente el 20% de pacientes con metástasis suprarrenales desarrollaron síntomas de insuficiencia suprarrenal.

En el fallo cortical suprarrenal agudo primario (crisis addisoniana) predomina en la presentación clínica el shock hipovolémico, fiebre y taquicardia. El fallo suprarrenal crónico se presenta con debilidad general, pérdida de peso, hipotensión ortostática, anorexia, náuseas y vómitos (90%), mialgias, cambios en la pigmentación de las membranas mucosas y dolor abdominal. La hiperpigmentación está presente en sólo el 50% de los casos con insuficiencia aguda. Si estos síntomas aparecen en un paciente neoplásico sometido a una situación de estrés médico o quirúrgico, puede ser muy orientativo para el diagnóstico. Los síntomas inespecíficos hacen el diagnóstico particularmente difícil en pacientes con cáncer.

El paciente con insuficiencia hipofisaria aguda presentará cefalea acusada, vómitos y frecuentemente pérdida aguda del campo visual.

El diagnóstico se establece con el test de estimulación de la ACTH. Las anomalías de laboratorio son hiponatremia (sodio raramente menor de 120 mEq/L), hiperpotasemia (potasio raramente mayor de 7 mEq/L), hipercalcemia, hipoglucemia, acidosis metabólica moderada y azotemia. Si el fallo suprarrenal es agudo, los electrolitos séricos pueden ser normales con signos y síntomas inespecíficos. El diagnóstico de laboratorio en la insuficiencia suprarrenal primaria muestra hallazgos relacionados con deficiencia de glucocorticoides y

mineralcorticoides. En el 90% de los casos existe hiponatremia, hipovolemia, elevación de urea y aumento de la concentración de sodio en orina, también la hipercalemia está presente en el 60% de los casos. Ocasionalmente aparece hipercalcemia e hipoglucemia. En el fallo suprarrenal secundario la actividad mineralcorticoide está mejor preservada, la hiponatremia está presente pero los pacientes presentan intoxicación por agua y los niveles de potasio están menos aumentados. Las anomalías electrocardiográficas aparecen en un 50% de casos e incluyen taquicardia sinusal, bajos voltajes, ondas T planas o invertidas, prolongación del intervalo QT, y signos de hiperpotasemia. La confirmación del diagnóstico se hace con el test de estimulación con ACTH (no en casos con shock), que consiste en administrar por vía iv 0,25 mg de ACTH sintética, tras determinar la cifra de cortisol basal en plasma. Si a los 60 minutos de la estimulación, las cifras de cortisol se incrementan menos de 5-7 mg/dl se considera patológico y se confirma el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal. La determinación de ACTH en plasma diferenciará entre fallo suprarrenal primario o secundario, encontrando bajos niveles en fallos secundarios. El diagnóstico por imagen con TAC o resonancia magnética permite detectar tumores o metástasis, tanto a nivel suprarrenal como hipofisario.

La decisión de iniciar el tratamiento a veces se basa sólo en la sospecha clínica, sin tener todavía confirmación por resultados del laboratorio. El tratamiento debe iniciarse antes de tener los resultados de laboratorio si hay inestabilidad hemodinámica. Se trata con hidrocortisona. Los cuadros agudos requieren su administración intravenosa durante los primeros días. El objetivo es corregir el volumen intravascular administrando corticosteroides. Se debe administrar fluidoterapia, previa confirmación de adecuada función renal, que permita rehidratación. El déficit de agua con frecuencia excede el 6% del peso corporal. Se administra hidrocortisona 200 mg intravenosamente durante 10 minutos, con subsiguientes dosis de 200 mg administrados durante 10 minutos cada 8 horas. Se administra suero salino para corregir la deshidratación (2 a 4 litros el primer día), y continuar administrando corticoides como se ha comentado antes. Esta pauta cubre el déficit mineralcorticoide, y el cuadro suele mejorar en 24-48 horas. A partir de entonces hay que bajar el ritmo de hidratación según el balance del paciente, e iniciar una pauta de reducción de corticoides. Una vez estable, los corticosteroides pueden ser administrados oralmente con una dosis diaria de mantenimiento de 20 mg de hidrocortisona por la mañana y 10 mg por la tarde. Las dosis se ajustaran de acuerdo con el estado clínico y los electrolitos del paciente. Los mineralcorticoides pueden ser sustituidos con fludrocortisona 0,1 a 0,3 mg oralmente diarios ajustando de acuerdo a los síntomas, niveles de electrolitos séricos y presión sanguínea. Puede haber una respuesta a los glucocorticoides solos y algunos pacientes responden bien a dexa-

metasona sola (dosis inicial 20 mg). Los pacientes deben ser avisados de que podrían necesitar dosis extras en ciertas situaciones. En condiciones de estrés, tales como cirugía o infecciones, las dosis de corticosteroides deben ser incrementadas. En el caso de insuficiencia por causa hipofisaria puede plantearse el tratamiento quirúrgico.

## CORRESPONDENCIA:

M.C. Alonso López  
Sección Oncológica  
Complejo Hospitalario de Albacete  
C/ Hermanos Falcó, s/n  
02006 Albacete

## BIBLIOGRAFÍA

- Warrell RP Jr. Metabolic Emergencies. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th edition. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven 1997; 2486-500.
- Vinholes J, Coleman R. El manejo de las metástasis óseas. Ann Oncol (ed. española) 1995; 9: 936-43.
- Flombaum CD. Metabolic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 2000; 27: 322-34.
- Fisken AR, Heath DA, Somers S. Hypercalcemia in hospital patients. Clinical and diagnosis aspects. Lancet 1981; 1: 202-7.
- Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, et al. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. Science 1987; 237: 893-6.
- Seymour JF, Gagel RF. Calcitriol: The major humoral mediator of hypercalcemia in Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphomas. Blood 1993; 82: 1383-94.
- Body JJ, Bartl R, Burckhardt, et al. for the International Bone and Cancer Study Group. Current use of bisphosphonates in oncology. J Clin Oncol 1998; 16: 3890-9.
- Body JJ. Current and future directions in medical therapy: hypercalcemia. Cancer 2000; 88 (suppl 12): 3054-8.
- Walker P, Watanabe S, Lawlor P, et al. Subcutaneous clodronate: a study evaluating efficacy in hypercalcemia of malignancy and local toxicity. Ann Oncol 1997; 8: 915-6.
- Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcemia. Lancet 1993; 341: 1611-3.
- Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, et al. A randomised double-blind comparison of IV pamidronate and clodronate in the hypercalcemia of malignancy. Br J Cancer 1995; 72: 1289-93.
- Muñoz MA, Ruiz A. Urgencias metabólicas. En: Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, et al (eds): Oncología Médica. 1999; 1641-51.
- Yang H, Rosove MH, Figlin RA. Tumor lysis syndrome occurring after the administration of rituximab in lymphoproliferative disorders: high-grade non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol 1999; 62 (4): 247-50.
- Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 1993; 94 (2): 133-9.
- Kalemkerian GP, Darwish B, Varterasian ML. Tumor lysis syndrome in small cell carcinoma and other solid tumors. Am J Med 1997; 103 (5): 363-7.
- Beneli M, Gullu IH, Savas MC, et al. Acute tumor lysis syndrome following intrathecal methotrexate. Leuk Lymphoma 1996; 22 (3-4): 361-3.
- Jasek AM, Day HJ. Acute spontaneous tumor lysis syndrome. Am J Hematol 1994; 47 (2): 129-31.
- Pimentel L. Medical complications of oncologic disease. Emerg Med Clin North Am 1993; 11 (2): 407-19.
- Thomas ChR, Dodhia N. Common emergencies in Cancer Medicine: Metabolic syndromes. J Natl Med Assoc 1991; 83: 809-18.
- Lorigan PC, Woodings PL, Morgenstern GR, Scarffe JH. Síndrome de lisis tumoral: informe de un caso y revisión de la literatura. Ann Oncol (Ed. Esp.) 1996; 8: 799-805.
- Smalley RV, Guaspari A, Haase-Statz S, et al. Allopurinol: Intravenous Use for Prevention and Treatment of Hyperuricemia. JCO 2000; 18 (8): 1758-63.
- Alonso López MC, López Clemente P, Valverde Iniesta JJ. Emergencias metabólicas en Oncología. Rev Cancer 1992; 6 (2): 76-86.
- Bishop MR, Coccia PF. Tumor Lysis Syndrome. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE (eds): Clinical Oncology. Electronic Edition. Churchill Livingstone, 1995.
- Noguerón E, Berrocal J. Síndrome de lisis tumoral. En: Rubini S. Urgencias Médicas 1998; 202-3.
- Odell WD. Endocrine/Metabolic Syndromes of Cancer. Semin Oncol 1997; 24; 229-317.
- Van Oosterhout AG, van de Pol M, Ten Velde GP, Twijnstra A. Neurologic disorders in 203 consecutive patients with small cell lung cancer. Results of a longitudinal study. Cancer 1996; 77 (8): 1434-41.
- Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 1995; 238; 97-110.
- Hirshberg B, Ben-Yehuda A. The Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly. Am J Med 1997; 103 (4): 270-3.
- Maesaka JK, Mittal SK, Fishbane S. Paraneoplastic Syndromes of the Kidney. Semin Oncol 1997; 24; 373-81.
- Escalante CP, Bonin SR, Manzullo E. Oncologic emergencies and paraneoplastic Syndromes. In: Cancer Management: A multidisciplinary Approach, Nueva York, USA: PRR Melville 1999.
- Sculier JP, Nicaise C, Klatersky J. Lactic acidosis: a metabolic complication of extensive metastatic cancer. Eur J Clin Oncol 1983; 19: 597.
- Silverman P, Clark ED. Metabolic emergencies in clinical oncology. Semin Oncol 1989; 16: 504-15.
- Merrimee TJ. Insulin-like growth factors in patients with nonislet cell tumors and hypoglycemia. Metabolism 1986; 35: 360-3.

34. Samaan NA, Pham FK, Sellin RV, Fernández JF, Benjamin RS. Succesfull treatment of hypoglycemia using glucagon in a patient with an extrapancreatic tumor. *Ann Intern Med* 1990; 113: 404-6.
35. Lokich JJ. The frequency and clinical biology of ectopic hormone syndromes of small cell carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 2111-4.
36. Winquist EW, Laskey J, Crump M, et al. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenal corticotropin production. *J Clin Oncol* 1995; 13: 157-64.
37. Werbel SS, Ober KP. Acudte adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 303-28.
38. Hugh V, Kay S, Hortobagyi GN, Jones L. Adrenal failure inpatients with breast carcinoma after long-term treatment of cyclic alternating oestrogen and progesterone. *Br J Cancer* 1991; 63: 454-6.
39. Nelson K, Walsh D, Abdullah O, et al. Common compications of advanced cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 36-44.

# Síndrome de la vena cava superior

J. YAHALOM

*Professor of Radiation Oncology. Memorial Sloan-Kettering. Cancer Center. Cornell University, New York. EE.UU.*

## SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

El Síndrome de la Vena Cava Superior (SCVS) es la manifestación clínica de la interrupción del flujo sanguíneo a través de la Vena Cava Superior (VCS). Los síntomas característicos pueden aparecer rápidamente o de forma gradual cuando la VCS se ve comprimida, invadida o trombosada por procesos que tienen lugar en el mediastino superior. La primera descripción patológica de oclusión de la VCS, en un paciente con aneurisma aórtico sifilítico, data de 1757 (1). En 1954, Schechter revisó 274 casos debidamente documentados de SVCS descritos en la literatura; 40% de ellos estaban causados por aneurismas sifilíticos o mediastinitis tuberculosa (2). Esas entidades han desaparecido prácticamente en nuestros días y el cáncer de pulmón es ahora el proceso responsable en aproximadamente el 70% de los pacientes con SVCS. En Estados Unidos se estima que unas 15.000 personas al año desarrollan SVCS (3).

## ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La VCS es el principal vaso que drena la sangre venosa procedente de la cabeza, el cuello, las extremidades superiores y la parte superior del tórax. Se localiza en el mediastino medio y está rodeada de estructuras relativamente rígidas, como el esternón, la tráquea, el bronquio derecho, la aorta, la arteria pulmonar y los ganglios linfáticos perihilares y paratraqueales. La VCS se extiende desde la unión de los troncos venosos braquiocefálicos derecho e izquierdo hasta la aurícula derecha, con una longitud de 6-8 cm. Los 2 cm distales de la VCS se encuentran dentro del saco pericárdico, con un punto de fijación relativa de la vena cava al repliegue

pericárdico. La vena ácigos, el principal vaso auxiliar, entra en la VCS por detrás, justo por encima del repliegue pericárdico. La anchura de la VCS es de 1,5 ó 2 cm y mantiene la sangre a baja presión. La VCS presenta una pared delgada, moldeable y fácilmente comprimible, siendo vulnerable a cualquier proceso invasivo que tenga lugar en sus proximidades. La VCS está rodeada completamente por cadenas de ganglios linfáticos que drenan todas las estructuras de la cavidad torácica derecha y la parte inferior izquierda del tórax. La vena ácigos auxiliar se ve también amenazada por el engrosamiento de los ganglios paratraqueales. Otras estructuras críticas del mediastino, como los bronquios principales, el esófago y la médula espinal, pueden verse afectadas por el mismo proceso causante de la oclusión de la VCS (4-6).

Cuando la VCS se ve parcial o totalmente ocluida, puede formarse una extensa circulación venosa colateral. El sistema venoso ácigos es la principal ruta alternativa. Carlson (7) observó que los perros no podían sobrevivir a la brusca ligadura de la VCS por debajo del nivel de la vena ácigos, pero sí toleraban la ligadura de la VCS por encima de ella. Consiguió obstruir con éxito la VCS y la vena ácigos en operaciones realizadas en dos etapas, presumiblemente con el fin de dejar tiempo para que se formaran vasos colaterales. Otros sistemas colaterales son las venas mamarias internas, las venas torácicas laterales, las venas paraespinales y la red venosa esofágica. Las venas subcutáneas son rutas importantes y su dilatación en el cuello y el tórax es un hallazgo físico típico del SVCS. Pese a la formación de esas rutas colaterales, la oclusión de la VCS provoca casi siempre un aumento de la presión venosa en el compartimento superior, habiéndose registrado presiones venosas de hasta 200 y 500 cm H<sub>2</sub>O en casos severos de SVCS (8).

## ETIOLOGÍA Y CURSO NATURAL

El síndrome suele aparecer bruscamente y progresa con los síntomas típicos. El análisis de los datos procedentes de tres series (Tabla I) indicó que la disnea es el síntoma más frecuente, (9-11) dándose en el 63% de los pacientes con SVCS. El 50% de los pacientes declaró una sensación de presión en la cabeza y edema facial. Otras quejas fueron tos (24%), hinchazón de brazos (18%), dolor torácico (15%), y disfagia (9%). El hallazgo físico más característico fue la distensión venosa del cuello (66%) y la pared torácica (54%), edema facial (46%), plétora (19%) y cianosis (19%). Esos síntomas pueden agravarse cuando la persona se inclina hacia delante, se agacha o se tumba.

La enfermedad maligna es la causa más frecuente de SVCS. El porcentaje de pacientes en diferentes series con un diagnóstico confirmado de cáncer varía entre el 78 y el 86% (Tabla II). El cáncer de pulmón se diagnosticó en el 65% de los 415 pacientes analizados en esas series (4,10-12). Armstrong y Pérez (9) realizaron un análisis retrospectivo de 4.100 casos tratados por un carcinoma broncogénico entre 1965 y 1984, e identificaron a 99 pacientes (2,4%) con SVCS. Salsali observó

SVCS en el 4,2% de 4.960 pacientes con cáncer de pulmón; el 80% de los tumores inductores de SVCS afectaban al pulmón derecho (13). El cáncer de pulmón de células pequeñas es el subtipo histológico más frecuente (Tabla III), encontrándose en el 38% de los pacientes que tenían cáncer de pulmón y SVCS. En 6 grandes series de cáncer de células pequeñas, entre el 9 y el 19% de los pacientes presentaban SVCS (14-19) (Chan, 1997 #4). El segundo subtipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, que se encuentra en el 26% de los pacientes con cáncer de pulmón y SVCS.

La causa del SVCS en el 8% de los pacientes pertenecientes a esas series fue un linfoma con afectación del mediastino (véase la Tabla II). Armstrong y Pérez (9) encontraron SVCS en el 1,9% de 952 pacientes con linfoma. Pérez-Soler (20) identificó 36 casos (4%) de SVCS en 915 pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) tratados en el *M.D. Anderson Cancer Center*. Veintitrés pacientes (64%) presentaban un linfoma difuso de células grandes, 12 (33%) tenían un linfoma linfoblástico y en otro paciente se diagnosticó un linfoma folicular de células grandes. De los pacientes con linfoma difuso de células grandes y linfoma linfoblástico, el 7 y el 21% tenían SVCS, respectivamente. En

TABLA I

SVCS: SÍNTOMAS HABITUALES Y HALLAZGOS FÍSICOS EN EL SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

<i>Síntomas</i>	<i>Pacientes afectados* (%)</i>	<i>Hallazgos físicos</i>	<i>Pacientes afectados* (%)</i>
Disnea	63	Distensión venosa del cuello	66
Edema facial/presión craneal	50	Distensión venosa de la pared torácica	54
Tos	24	Edema facial	46
Brazos hinchados	18	Cianosis	20
Dolor torácico	15	Plétora facial	19
Disfagia	9	Edema de brazos	14

\*Análisis basado en datos de 370 pacientes (9-11).

TABLA II

PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS PATOLÓGICOS EN EL SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

	<i>Bell (11)</i> <i>159 pac. (%)</i>	<i>Schraufnagel (4)</i> <i>107 pac. (%)</i>	<i>Parish (10)</i> <i>86 pac. (%)</i>	<i>Yellin (12)</i> <i>63 pac. (%)</i>	<i>Total</i> <i>415 pac. (%)</i>
Diagnóstico histológico					
Cáncer de pulmón	129 (81)	67 (63)	45 (52)	30 (48)	271 (65)
Linfoma	3 (2)	10 (9)	8 (9)	13 (21)	34 (8)
Otros carcinomas (primarios o metastásicos)	4 (3)	14 (13)	14 (16)	8 (13)	40 (10)
No-neoplásico	2 (1)	16 (15)	19 (22)	11 (18)	50 (12)
Sin diagnosticar	21 (13)				21 (5)

TABLA III  
SUBTIPOS DE CÁNCER DE PULMÓN ASOCIADOS  
AL SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

<i>Histología</i>	<i>Nº de pacientes</i>	<i>%</i>
Células pequeñas	142	38
Células escamosas	97	26
Adenocarcinoma	52	14
Células grandes	43	12
Sin clasificar	34	9
Total	370	100

una serie de pacientes con linfoma mediastínico primario de células B con esclerosis, el SVCS estaba presente en el 57% de los pacientes (21). El linfoma de Hodgkin suele afectar al mediastino, pero rara vez causa SVCS. Otros carcinomas primarios del mediastino que causan SVCS son los timomas y los tumores de células germinales. El cáncer de mama es la enfermedad metastásica más común que produce SVCS (4,10,12). En un informe, el cáncer de mama era la causa de SVCS en el 11% de los casos (22).

Las causas benignas de SVCS no son tan raras como se pensó en un principio (9,23). Cuando se recabaron datos de hospitales generales, se vio que el SCVS se debía a causas no oncológicas en hasta el 22% de los pacientes (4,10,12). Parish (10) describió a 19 pacientes con causas benignas de SVCS, y Schraufnager (14) incluyó a 16 de esos pacientes en su serie. El 50% de los pacientes que se incluyeron en ambos estudios tenían un diagnóstico de fibrosis mediastínica, posiblemente causada por una histoplasmosis. Parish (10) publicó 6 casos de trombosis de la VCS, en cinco de los cuales la trombosis se formó en presencia de catéteres o marcapasos insertados en el sistema venoso central. Sculier (24) analizó 24 casos de SVCS inducidos por un catéter venoso central, 18 de los cuales estuvieron causados por catéteres marcapasos. Las derivaciones de LeVeen, los catéteres de Swan-Ganz y los catéteres de hiperalimentación también tenían relación con este síndrome. El creciente uso de estos dispositivos para la administración de agentes quimioterapéuticos o para hiperalimentación contribuyen al desarrollo de SVCS en los enfermos de cáncer (25).

La oclusión de la VCS en edades pediátricas es poco frecuente y tiene una etiología diferente. Los factores responsables en estos casos suelen ser yatrogénicos (26), secundarios a cirugía cardiovascular para el tratamiento de una cardiopatía congénita, una comunicación ventriculoauricular en niños con hidrocefalia o cateterismo de la VCS para nutrición parenteral. En un informe de 175 niños con SVCS, el 70% de las causas fueron yatrogénicas. De los restantes 53 casos, 37 (70%) estuvieron causados por tumores mediastínicos, 8 (15%) por granuloma benigno, y 4 (7,5%) por ano-

malías congénitas del sistema cardiovascular. Las dos terceras partes de los tumores causantes de SVCS en la infancia son linfomas (26,27). De los 16 niños atendidos en el *St. Jude Children's Research Hospital* con SVCS en el momento de su hospitalización, en 8 se estableció un diagnóstico de LNH, en 4 leucemia linfoblástica aguda, en 2 linfoma de Hodgkin, en uno neuroblastoma y en otro tumor del saco vitelino (22). La mayoría de los niños que desarrollaron SVCS en etapas avanzadas de su enfermedad maligna tenían tumores sólidos recurrentes (28). Según Issa, el SVCS estaba causado por fibrosis mediastínica secundaria a histoplasmosis en 7 (5%) de los 150 pacientes analizados (27).

#### PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Desde hace mucho tiempo se considera que el síndrome de la vena cava superior es una urgencia médica que puede tener consecuencias fatales (5,23,29). Antiguamente lo habitual era administrar radioterapia con fracciones iniciales de altas dosis, a veces incluso antes de establecer el diagnóstico histológico de la lesión primaria (23,29,30). Los procedimientos diagnósticos, como broncoscopia, mediastinoscopia, toracotomía o biopsia de los ganglios linfáticos supraclaviculares, solían evitarse porque se consideraban peligrosos en presencia de SVCS (5,23). En los últimos diez años, la seguridad de esos procedimientos invasivos en pacientes con SVCS ha mejorado considerablemente y el tratamiento moderno del SVCS se ha hecho específico desde el principio (4,31,32). Hoy en día, rara vez se recurre a la irradiación provisional de emergencia del mediastino, porque puede dificultar la correcta interpretación del espécimen en casi la mitad de los pacientes (33).

La identificación clínica del SCVS es sencilla, porque los síntomas son típicos y difíciles de confundir. Las imágenes torácicas muestran una masa en la mayoría de los pacientes. Sólo el 16% de los pacientes estudiados por Parish presentaban imágenes torácicas normales (10). Las anomalías radiográficas más comunes son agrandamiento del mediastino superior y derrame pleural (Tabla IV). La tomografía computarizada (TC) facilita información más detallada sobre la SVC, sus tributarios y otras estructuras críticas, como los bronquios y la médula espinal (34). Esa información adicional es necesaria porque la afectación de dichas estructuras justifica una intervención inmediata para reducir la presión. La flebografía con TC facilita imágenes excelentes del sitio y la extensión de la oclusión, así como del estado de los vasos colaterales (35). La flebografía helicoidal con TC ha sustituido a la combinación de TC y flebografía digital que se utilizaba antes (36). El papel de las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética (IRM) no se ha investigado lo suficiente, aunque parece ser una técnica prometedora, sobre todo por ser una modalidad nada invasiva (37).

TABLA IV

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS DEL TÓRAX EN 86  
PACIENTES CON SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

Hallazgo	Pacientes	
	Nº	%
Engrosamiento del mediastino superior	55	64
Derrame pleural	22	26
Masa hilar derecha	10	12
Infiltrados bilaterales difusos	6	7
Cardiomegalia	5	6
Ganglios paratraqueales calcificados	4	5
Masa mediastínica (anterior)	3	3
Normal	14	16

(Parish JM et al. Etiologic considerations in SVCS. Mayo Clin Proc 1981; 56: 407-13).

La venografía de contraste facilita información importante para determinar si la vena cava está totalmente ocluida o si sigue siendo permeable y está extrínsecamente comprimida (31,38). Dyet y Moghissi (39) demostraron con venografía que el 41% de los pacientes con SVCS tenían una VCS permeable que estaba desplazada o afectada, pero no obstruida, por un tumor. Otro 19% presentaba oclusión de la VCS por debajo de la vena ácigos, siendo en estos casos adecuada la compresión venosa colateral. La venografía es una técnica útil si se considera un bypass quirúrgico para la vena cava ocluida (40). Lokich (23) declaró que los venogramas están relativamente contraindicados porque, al verse afectada la integridad de la pared del vaso en presencia de presiones intraluminales elevadas, puede producirse una hemorragia excesiva en el sitio de la punción. Sin embargo, no existen evidencias de esa complicación. Aunque una venografía puede confirmar el diagnóstico clínico e indicar la anatomía, debe seguir dándose prioridad a los procedimientos que ayudan a establecer el diagnóstico histológico. La venografía con el radionúclido tecnecio-99m es otro método muy poco invasivo para obtener imágenes del sistema venoso (41-43). Pese a que las imágenes obtenidas carecen de un elevado grado de definición, como ocurre con las que se obtienen mediante venografía de contraste, indican la existencia o no de permeabilidad y las pautas de flujo. La circulación colateral puede evaluarse de una manera general y cuantificarse en cierto grado mediante la venografía con radionúclidos. La TC con emisión de fotones únicos de galio (SPECT) puede ser útil en algunos casos (44).

En el 58% de los 107 pacientes estudiados por Schraufnagel (4), el SVCS apareció antes de establecerse el diagnóstico primario. En la tabla V se resumen los procedimientos diagnósticos empleados en diferentes estudios. La citología de esputos permitió establecer el diagnóstico en casi la mitad de los pacientes. El diag-

TABLA V

RESULTADO POSITIVO DE LOS PROCEDIMIENTOS  
DIAGNÓSTICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME  
DE LA VENA CAVA SUPERIOR

	Nº de procedimientos	Nº de positivos	% de positivos
Citología de esputo	59	29	49
Toracocentesis	14	10	71
Biopsia de médula ósea	13	3	23
Biopsia de ganglio linfático	95	64	67
Broncoscopia	124	65	52
Mediastinoscopia	105	95	90
Toracotomía	49	48	98

nóstico citológico es tan exacto como el tisular en el carcinoma de células pequeñas (45).

La broncoscopia permite obtener células malignas para su evaluación citológica en la mayoría de los casos de cáncer de células pequeñas (46). En presencia de derrame pleural, la toracocentesis estableció el diagnóstico de cáncer en el 71% de los pacientes. La biopsia de un ganglio supraclavicular, especialmente en el caso de tratarse de un hallazgo sospechoso en la palpación, permitió establecer el diagnóstico en las dos terceras partes de los intentos realizados. El carcinoma de pulmón de células pequeñas y el linfoma no Hodgkin suelen afectar a la médula ósea. Una biopsia de la médula ósea puede establecer el diagnóstico y el estadio de estos pacientes. La mediastinoscopia se asocia a una tasa de éxito diagnóstico muy elevada y una tasa de complicaciones próxima al 5% (47). Un reciente artículo de Jahangiri y cols. (48) (34 pacientes) y otro de Mineo y cols. (47) (80 pacientes) sobre el uso de la mediastinoscopia en pacientes con SVCS cuyo diagnóstico histológico no pudo establecerse por medio de técnicas menos invasivas, confirmó la seguridad y el alto valor diagnóstico de la mediastinoscopia. No se registró ningún caso de mortalidad perioperatoria y la eficacia diagnóstica fue excelente.

La técnica transtorácica percutánea (biopsia con aguja fina guiada por TC) se está convirtiendo en una alternativa eficaz y segura de la biopsia abierta o mediastinoscopia (49,50). También se ha referido el éxito diagnóstico de la atrectomía transluminal (51). Una toracotomía se considera diagnóstica cuando todos los demás procedimientos han fracasado.

Ahmann examinó la opinión tradicional de que los procedimientos diagnósticos conllevan un riesgo considerable, sobre todo el de hemorragia excesiva (23,29,31). Este autor revisó 843 procedimientos diagnósticos invasivos y semiinvasivos y sólo encontró 10 complicaciones declaradas, ninguna de ellas mortales. Ahmann y otros autores consideraron esas evidencias mínimas como para afirmar que los procedimientos

diagnósticos como venografías, toracotomías, broncoscopias, mediastinocopias y biopsias de ganglios linfáticos, conllevan un riesgo excesivo en pacientes con SVCS (12,32). En 163 pacientes tratados en el *Memo - rial Sloan-Kettering Cancer Center* por la presencia de una masa mediastínica anterior, 44 recibieron anestesia general. No se produjo ningún fallecimiento y sólo 4 pacientes precisaron entubación prolongada, lo que demuestra el bajo riesgo de la anestesia moderna en los pacientes torácicos (52).

#### TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento del SVCS son aliviar los síntomas y tratar de curar el proceso maligno primario. El carcinoma de pulmón de células pequeñas, el linfoma no Hodgkin, y los tumores de células germinales constituyen casi la mitad de todas las causas malignas del SVCS. Esos trastornos son potencialmente curables, incluso en presencia de SVCS. El tratamiento del SVCS debe decidirse en función del trastorno histológico y el avance del proceso primario. El pronóstico de los pacientes con SCVS está estrechamente correlacionado con el pronóstico de la enfermedad subyacente.

Cuando el único objetivo terapéutico es sólo paliar el SVCS, o cuando se requiere un tratamiento urgente de la oclusión venosa, debe considerarse la posibilidad de una abertura directa de la oclusión. Las nuevas técnicas de *stenting* endovascular y angioplastia con posible trombolisis deben permitir el rápido alivio de los síntomas antes de administrar un tratamiento oncológico más específico (3).

#### CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS

La quimioterapia sola o combinada con radioterapia es el tratamiento habitual para el cáncer de pulmón de células pequeñas (53). Tanto la quimioterapia como la radioterapia como tratamientos iniciales consiguen mejorar rápidamente los síntomas del SVCS (19). En un análisis de 50 pacientes con Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas (CPCP) que presentaban SVCS, investigadores de Ontario (Canadá) obtuvieron una tasa de respuesta del SVCS a la quimioterapia del 93% y una respuesta similar a la irradiación del mediastino del 94% (19). En esa serie, 70% de los pacientes siguieron libres de SVCS hasta su muerte. Es interesante el hecho que, cuando el tratamiento total del CPCP consistió tanto en quimioterapia como en radiación, el riesgo de reaparición del SVCS fue significativamente menor que cuando sólo se administró quimioterapia (19). No obstante, un pequeño ensayo aleatorizado no consiguió demostrar que la adición de la radiación del mediastino después de quimioterapia

en pacientes con CPCP y SVCS aumentara la protección frente a las recidivas locales o mejorara la supervivencia (16).

Entre los 643 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, Sculier (15) identificó a 55 pacientes (8,5%) con SVCS. La mitad de los pacientes presentaron los síntomas del SVCS antes de establecerse el diagnóstico histológico. En el resto de los pacientes, el síndrome apareció después de haberse establecido el diagnóstico patológico de cáncer de pulmón de células pequeñas, pero antes de iniciarse un tratamiento específico. En 35 (73%) de los 48 pacientes inicialmente tratados con quimioterapia y en 3 (43%) de los 7 pacientes tratados inicialmente con radiación, se consiguió un alivio sintomático del SVCS. Dicho alivio del SVCS ocurrió entre 7 y 10 días después de iniciar el tratamiento. En pacientes con CPCP y SVCS recurrente o persistente después de la quimioterapia inicial, la oclusión respondió en 5 de los 7 (71%) pacientes que recibieron quimioterapia adicional y en 25 de los 32 (78%) pacientes que recibieron radioterapia (19). Esos datos apoyan la repetición del tratamiento del SVCS para paliar los síntomas.

En algunas series de cáncer de pulmón de células pequeñas, el SVCS fue un factor de pronóstico favorable, (15,16,18) mientras que su presencia no afectó a la supervivencia en otras series (14,17). Un reciente estudio de 408 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas publicado por Wurschmidt y cols. demostró que la presencia de SVCS era un factor de predicción independiente de una mayor supervivencia (18). Otros factores de predicción independientes asociados a una mayor supervivencia fueron el estadio de la enfermedad y el estado funcional del paciente (18). La razón de la posible asociación del SVCS a un mejor pronóstico sigue sin estar clara. Es interesante señalar que algunos observadores encontraron una mayor incidencia de metástasis cerebrales en el momento del diagnóstico en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas y SVCS comparado con los pacientes sin SVCS (17, 18,53).

Pese a que los ensayos aleatorizados de la contribución de la radiación torácica a la quimioterapia no han conseguido demostrar en todos los casos una ventaja del tratamiento combinado, el metaanálisis de estos estudios sí sugiere una mejoría pequeña, pero significativa, del control local y la supervivencia de los pacientes con enfermedad limitada al añadir la radioterapia (54,55). La secuencia óptima de las dos modalidades, y la dosis y el fraccionamiento de la radioterapia, no se han establecido del todo (56). Aún así, el uso de quimioterapia combinada como modalidad inicial para la rápida reducción del tumor, puede eliminar la necesidad de irradiar un gran volumen de tejido pulmonar. La quimioterapia no debe inyectarse en las venas de los brazos, siendo preferible utilizar las venas de las extremidades inferiores como acceso venoso alternativo.

## LINFOMA NO HODGKIN

La experiencia más amplia de tratamiento de SVCS causados por linfomas no Hodgkin procede del *M. D. Anderson Cancer Center* (20). En este centro se evaluaron los resultados del tratamiento en 22 pacientes con linfoma difuso de células grandes y 8 pacientes con linfoma linfoblástico. Los pacientes recibieron quimioterapia sola, quimioterapia combinada con irradiación y radioterapia sola. Todos los pacientes consiguieron un alivio completo de los síntomas del SVCS en menos de 2 semanas desde el inicio de cualquiera de los tratamientos. Ninguna modalidad de tratamiento pareció ser superior a las demás en términos de mejoría clínica. La presencia de disfagia, ronquera o estridor fue un importante factor de pronóstico adverso en pacientes con linfoma y SVCS. Dieciocho (81%) de los 22 pacientes con linfoma de células grandes obtuvieron una respuesta completa. Los 6 pacientes tratados con sólo irradiación sufrieron una recaída, al igual que 4 de los 7 pacientes tratados sólo con quimioterapia y 5 de los 9 pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia. La supervivencia mediana fue de 21 meses. Los 8 pacientes con linfoma linfoblástico obtuvieron una respuesta completa. En este grupo se produjeron seis recaídas, todas ellas en sitios inicialmente no afectados. La supervivencia mediana fue de 19 meses.

A partir de estos resultados, los investigadores concluyeron que el SVCS causado por un linfoma rara vez constituye una emergencia que requiera tratamiento antes de establecer el diagnóstico histológico. Recomiendan que la elección del tratamiento se base en el diagnóstico histológico y que los pacientes se sometan, siempre que sea posible, a un procedimiento completo de estadiaje antes del tratamiento. En ningún caso debe realizarse una linfangiografía, debido al riesgo de embolización del material de contraste que podría ocasionar una insuficiencia respiratoria. Estos autores proponen la quimioterapia como tratamiento de elección, puesto que exhibe actividad terapéutica local y sistémica. Por otra parte, sugieren que la consolidación local con radioterapia puede ser beneficiosa en pacientes con linfoma de células grandes y masas mediastínicas mayores de 10 cm.

En Israel se refirió una experiencia igualmente favorable en niños con leucemia o linfoma de células T (9 pacientes) y enfermedad de Hodgkin (2 pacientes) que presentaban SVCS (57). En todos los niños se estableció el diagnóstico histológico antes de iniciar un tratamiento específico; el SVCS respondió a la quimioterapia en un plazo de 2 a 10 días y la supervivencia global libre de enfermedad a 3 años fue del 78%.

## CAUSAS NO MALIGNAS

Los pacientes con SVCS de causas no malignas difieren significativamente de los pacientes con enfer-

medad maligna. Cuando la causa no es maligna, los pacientes suelen presentar síntomas mucho antes de solicitar atención médica, el diagnóstico se establece más tarde y la supervivencia es mucho mayor (4). Schraufnagel declaró una supervivencia media de 9 años cuando el proceso primario era benigno, frente a una supervivencia media de 5 meses en los pacientes con cáncer de pulmón (3). Mahajan revisó la literatura publicada sobre el SVCS y refirió 16 nuevos casos (58). Doce (75%) de esos 16 pacientes presentaban un granuloma mediastínico que se atribuyó a histoplasmosis. En la mayoría de los pacientes, el SVCS tenía un debut insidioso a una edad relativamente joven. Diez pacientes que pudieron ser objeto de seguimiento durante entre 1 y 11 años se encontraban en buen estado en el momento de publicar el informe. Se sugirió que el buen pronóstico de los pacientes con SVCS benigna causada por mediastinitis fibrosante descarta la cirugía de bypass de la VCS (58,59). No obstante, Nieto y Doty (38) propusieron la cirugía en pacientes con SVCS causado por trastornos benignos cuando el síndrome aparecía repentinamente, progresaba o persistía al cabo de entre 6 y 12 meses de observación por la posible formación de vasos colaterales (38). En pacientes cuyos niveles de fijación del complemento de la histoplasmosis sugiera una enfermedad activa, el tratamiento con ketoconazol puede prevenir un SVCS recurrente (60).

## OCLUSIÓN INDUCIDA POR UN CATÉTER

En el SVCS inducido por un catéter, el mecanismo de oclusión suele ser una trombosis. La administración de estreptoquinasa, uroquinasa o activador de plasminógeno de tipo tisular recombinante puede conseguir la lisis del trombo en cuanto empieza a formarse (24,61-64). La administración de heparina y anticoagulantes por vía oral puede reducir el tamaño del trombo y evitar su progresión. Siempre que sea posible, otra posibilidad consiste en retirar el catéter, además de administrar anticoagulantes para evitar la embolización. En pacientes en los que sea necesario cambiar los electrodos de un marcapasos, el alambre roto debe retirarse siempre para prevenir el riesgo de aparición de un SVCS (24,61,65). La angioplastia transluminal percutánea con o sin tratamiento trombolítico e inserción de un *stent*, puede utilizarse con éxito para abrir oclusiones de la VCS inducidas por un catéter (62,66-69).

## RADIOTERAPIA

En pacientes con SVCS causado por un carcinoma de pulmón no de células pequeñas, la radioterapia es desde hace tiempo el principal tratamiento. La probabilidad de alivio de los síntomas del SVCS es elevada (5,9), pero el pronóstico global de estos pacientes es sombrío (4,5,9,25). En la serie de Armstrong, la supervivencia a 1

año de estos pacientes fue del 17% y la supervivencia a 2 años descendió al 2% (9). Más recientemente, la inserción de un *stent* metálico percutáneo para mejorar el flujo sanguíneo a través de la VCS, se ha convertido en una alternativa frente a la radioterapia paliativa en el SVCS maligno (3,70).

La radioterapia es un tratamiento opcional para la mayoría de los pacientes con SVCS (23,29,30). Se utiliza también como tratamiento inicial en el caso de que no pueda establecerse un diagnóstico histológico y siempre que el estado clínico del paciente se esté deteriorando. No obstante, revisiones recientes sugieren que la oclusión de la VCS por sí sola rara vez constituye una urgencia absoluta que requiera radioterapia sin haber establecido antes un diagnóstico específico y que puede recurrirse a un *stent* endovascular como alternativa a la radioterapia para obtener un alivio inmediato de la oclusión (3,12,31,32,70). Aún así, el SVCS puede ser la primera manifestación de la invasión de otras estructuras críticas presentes en el tórax (Tabla VI), como los bronquios. En esos casos sí será necesario instaurar de inmediato un tratamiento de irradiación.

TABLA VI

## COMPLICACIONES DE LA INVASIÓN MALIGNA ASOCIADA AL SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

Complicación	Nº de pacientes* (%)
Esófago	
Síntomas de disfagia o disfunción esofágica	26 (24)
Evidencias anatómicas de invasión esofágica	6 (6)
Tráquea	
Desplazada en el examen o roentgenograma	7 (7)
Comprimida o invadida por lesión	14 (13)
Parálisis de cuerdas vocales	
Unilateral	6 (6)
Bilateral	3 (3)
Pericardio	
Tamponamiento	3 (3)
Invasión neoplásica en necropsia	6 (6)

\* Algunos pacientes pueden presentar más de una complicación (Schraufnagel DE, et al. Superior vena caval obstruction. Am J Med 1981; 70: 1169-74).

El plan de fraccionamiento de la radiación que se ha recomendado consiste en dos o cuatro grandes fracciones iniciales de entre 3 y 4 cGy, seguido de un fraccionamiento convencional hasta alcanzar una dosis total de 30 a 50 cGy (5,23,29). Ahora bien, debe decirse que no existen datos que apoyen claramente un cierto plan de fraccionamiento (9). En un estudio, los pacientes tratados con fracciones iniciales de altas dosis registraron una mejoría sintomática algo más rápida que los pacientes que recibieron dosis convencionales de radiación (9). El 70% de

los pacientes tratados con fracciones de altas dosis y el 56% de los pacientes que recibieron tratamiento con dosis convencionales mejoraron en menos de 2 semanas.

Un estudio de radioterapia evaluó la eficacia del tratamiento en pacientes con SVCS utilizando un ciclo corto de irradiación hipofraccionada (71). El estudio comparó un tratamiento de 8 Gy por fracción una vez a la semana hasta una dosis total de 24 Gy y otro tratamiento que consistía en administrar sólo 2 fracciones de 8 Gy (total de 16 Gy) en el plazo de una semana. En casi la mitad de los pacientes que recibieron cualquiera de esos tratamientos, el principal efecto secundario que se observó fue una disfagia transitoria. El tratamiento de 24 Gy consiguió la remisión completa de los síntomas en el 56% de los pacientes y una respuesta parcial en otro 40%. El tratamiento de 16 Gy consiguió una respuesta completa en tan sólo el 28% de los pacientes. El tiempo medio transcurrido hasta la reaparición del SVCS y la supervivencia global mediana fueron más largos con el tratamiento de dosis altas (6 y 9 meses, respectivamente), comparado con el tratamiento de dosis pequeñas (3 y 3 meses, respectivamente).

Los venogramas seriados y las autopsias (31) sugieren que la mejoría sintomática conseguida con radioterapia no siempre se debe a una mejora del flujo a través de la VCS, sino que probablemente también es el resultado de la formación de vasos colaterales una vez que se reduce la presión en el mediastino.

El campo de radiación para el SVCS inducido por cáncer de pulmón debe abarcar las masas tumorales con unos márgenes apropiados, así como los ganglios linfáticos mediastínicos, hiliares y supraclaviculares. En la serie de Armstrong (9) se produjeron fracasos supraclaviculares en 8 (9%) de los 91 pacientes que recibieron radioterapia en las fosas supraclaviculares, y en 2 (33%) de los 6 pacientes que no recibieron tratamiento en esos ganglios linfáticos, el fracaso se produjo en ese sitio (9).

## STENTS ENDOVASCULARES Y ANGIOPLASTIA

La angioplastia transluminal percutánea utilizando técnicas de balón y/o inserción de *stents* de alambres extensibles ha sido utilizado con éxito para abrir y mantener el flujo sanguíneo a través de una oclusión de la VCS debida a causas malignas o benignas (3,69,70,72).

La trombolisis suele formar parte integral del tratamiento endovascular del SVCS, puesto que la trombosis suele ser un componente crítico de la oclusión y la lisis es necesaria para permitir el paso del alambre. La dilatación con balón (angioplastia) puede utilizarse también antes de la inserción del *stent*. La mayoría de los informes publicados hacen hincapié en el uso de un tratamiento endovascular combinado: trombolisis, angioplastia y *stent* (3).

La experiencia con los *stents* ha aumentado rápidamente en los últimos diez años. La mayoría de esa experiencia se refiere a tres tipos de *stents*: (1) el *stent* Z de Gianturco

(2), el Wallstent y (3) el *stent* de Palmaz. El Wallstent es el que se utiliza con más frecuencia (3). Es autoextensible, está hecho con alambre de acero inoxidable y su apretado tejido impide el crecimiento introspectivo del tumor.

La oclusión completa de la VCS no es una contraindicación para la inserción de un *stent* y se ha referido una tasa de éxito del 85% en situaciones de oclusión total (73). La experiencia a mayor escala con el uso de *stents* para abrir oclusiones malignas de la VCS fue publicada por Nicholson y cols. en Gran Bretaña (70). Este equipo británico utilizó Wallstents en 75 pacientes y consiguió mejorar la oclusión en todos los pacientes, 90% de los cuales permanecieron libres de síntomas hasta su muerte. Ese estudio realizó una comparación retrospectiva del tratamiento con *stent* y la radioterapia y observó que sólo 12% de los pacientes tratados con radiación seguían libres de SVCS hasta su muerte. Por desgracia, la experiencia a largo plazo del mantenimiento del flujo después del tratamiento con *stent* en pacientes con SVCS de causas benignas, cuya supervivencia debe ser teóricamente larga, sigue siendo limitada (69).

Las tasas de complicaciones del tratamiento endovascular han oscilado entre el 0 y el 50%. Dichas complicaciones consisten en hemorragia, migración del *stent*, oclusión del *stent* y émbolo pulmonar (3). La mayoría de las complicaciones pueden tratarse con éxito por métodos percutáneos.

#### CIRUGÍA

La experiencia con un injerto de *bypass* directo para el tratamiento eficaz de una oclusión de la VCS es también limitada. Se ha recomendado el uso de injertos autólogos de casi el mismo tamaño que la VCS (74). Doty (75) utilizó un injerto espiral compuesto que construyó con la vena safena del propio paciente. Publicó su experiencia durante 23 años con ese procedimiento en 16 pacientes que presentaban oclusión benigna de la VCS, consiguiendo en 14 de ellos reanudar el flujo en la VCS y en 15 de ellos, aliviar los síntomas del SVCS. Avasthi (76) refirió el éxito de su procedimiento de *bypass* por oclusión de la VCS utilizando prótesis de Dacron. Magnan y cols. (77) utilizaron una prótesis de politetrafluoroetileno expandido para reconstruir la VCS en 9 pacientes con SVCS causado por un proceso maligno y en un paciente con mediastinitis crónica. En todos los pacientes, los síntomas remitieron poco después de la intervención, los injertos se mantuvieron abiertos y las tasas de supervivencia a 1, 2 y 5 años fueron del 70, el 25 y el 12,5%, respectivamente.

La ruta preferida del *bypass* es entre el tronco venoso braquiocefálico o la vena yugular en el lado izquierdo y la orejuela de la aurícula derecha, utilizando una anastomosis latero-lateral (45). Piccione (78) utilizó pericardio autólogo para reconstruir la VCS después de una resección para eliminar la oclusión maligna. En un paciente con SVCS de causas malignas, la intervención

quirúrgica debe considerarse únicamente después de haber agotado otras maniobras terapéuticas con irradiación y quimioterapia. La mayoría de los pacientes con SVCS de causas benignas sobreviven durante mucho tiempo sin intervención quirúrgica (58,59). No obstante, cuando el proceso progresa rápidamente o existe bocio arterosternal o aneurisma aórtico, la oclusión puede solucionarse con una intervención quirúrgica.

#### TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO

La trombolisis es un importante componente de un tratamiento endovascular completo (3). La experiencia con agentes trombolíticos fue también satisfactoria para el tratamiento del SVCS inducido por un catéter (24,64,79). La revisión de la respuesta del SVCS al tratamiento trombolítico realizada en la *Cleveland Clinic* (64,80) demostró lisis en 8 (73%) de 11 pacientes con catéter venoso central, comparado con sólo 1 de 5 pacientes que respondieron al tratamiento trombolítico en ausencia de catéter central. La mayor eficacia del tratamiento trombolítico en pacientes con catéteres se debe probablemente al mecanismo de oclusión, la capacidad de administrar el agente directamente al trombo o la detección precoz del SVCS en pacientes con catéteres que funcionan mal. En la experiencia de la *Cleveland Clinic* (64) la uroquinasa fue más eficaz que la estreptoquinasa y un retraso de cinco días en la administración del tratamiento desde la aparición de los síntomas se asoció a fracaso del tratamiento. También se ha descrito la experiencia positiva con el activador del plasminógeno de tipo tisular recombinante como agente trombolítico para el SVCS causado por un catéter (62,63).

#### MEDIDAS GENERALES

Otras medidas médicas además de la quimioterapia específica son beneficiosas para conseguir un alivio temporal de los síntomas del SVCS. El reposo en cama con la cabeza elevada y la administración de oxígeno pueden reducir el gasto cardíaco y la presión venosa. El tratamiento diurético y la dieta con bajo contenido en sal para reducir el edema pueden tener un efecto paliativo inmediato, aunque no debe ignorarse que la deshidratación potencia el riesgo de trombosis. Los esteroides se utilizan con frecuencia, pero su eficacia no ha sido debidamente evaluada todavía. Pueden mejorar la oclusión al reducir la posible reacción inflamatoria asociada al tumor o la irradiación. No obstante, Green y Rubin (81) demostraron la ausencia de reacción inflamatoria y edema después de la radioterapia en SVCS experimental, sin que se hayan realizado todavía estudios en un entorno controlado. El tratamiento trombolítico con uroquinasa, estreptoquinasa y activador de plasminógeno de tipo tisular recombinante fue eficaz en el SVCS inducido por catéteres permanentes (62,64,79,80).

## RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Cuando la causa del SVCS no está clara, debe tratarse de establecer un diagnóstico correcto antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento oncológico. No obstante, también debe considerarse una intervención endovascular percutánea, ya que permite aliviar los síntomas sin enmascarar el diagnóstico.

Para el análisis citológico deben obtenerse tres especímenes de esputo de tos profunda. Una evaluación citológica positiva facilita información patológica fiable, especialmente para el diagnóstico de carcinoma de pulmón de células pequeñas (45). En presencia de derrame pleural, debe realizarse una toracocentesis y examinar el espécimen preparado con centrífuga para determinar la presencia de células malignas. Cuando se palpa un ganglio linfático sospechoso, especialmente en la zona supraclavicular, el siguiente paso diagnóstico consiste en una punción o biopsia abierta. En ausencia de resultados positivos de los esputos, derrame pleural o análisis de los ganglios linfáticos sospechosos accesibles, debe realizarse una broncoscopia y obtenerse muestras con pincel, lavado y biopsia para el análisis citológico e histológico. Si nada de eso permite establecer el diagnóstico histológico del proceso primario, la biopsia transtorácica percutánea con aguja fina guiada por TC o fluoroscopia es una técnica segura y muy eficaz (49,51). En los raros casos en que el diagnóstico no consiga establecerse por medio de procedimientos poco invasivos, la localización de la lesión sospechosa en el tórax y la experiencia del equipo quirúrgico determinarán la conveniencia de realizar una mediastinoscopia o toracotomía.

Durante el proceso diagnóstico, el paciente posiblemente se beneficie del reposo en cama con la cabeza elevada y la administración de oxígeno. Algunos médicos son partidarios de administrar diuréticos y esteroides (6-10 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa cada 6 horas) como medida paliativa temporal si el paciente sufre molestias sintomáticas. La anticoagulación no ha demostrado ser beneficiosa y puede interferir con los procedimientos diagnósticos. Una vez establecida la causa del SVCS, se iniciará de inmediato el tratamiento del proceso primario. La quimioterapia combinada con una posología apropiada es el tratamiento de elección para el cáncer de pulmón de células pequeñas y

el linfoma no Hodgkin. La radiación de la lesión y de las zonas ganglionares adyacentes puede mejorar el control después de la respuesta inicial a la quimioterapia. El cáncer de pulmón no de células pequeñas como causa del SVCS se trata preferiblemente con radioterapia y/o inserción de un stent endovascular. La incorporación de la información obtenida mediante TC a un programa terapéutico cuidadosamente diseñado puede permitir la administración de una dosis total de radiación superior a 5.000 cGy, consiguiéndose con ello un control local a largo plazo en algunos pacientes. La mayoría de los pacientes con SVCS de causas no malignas presentan un curso indolente y un buen pronóstico. La angioplastia transluminal percutánea o la inserción de un stent deben considerarse una eficaz alternativa a la cirugía. Pero todavía no se sabe si la permeabilidad puede mantenerse durante un tiempo prolongado con la inserción de un stent. La cirugía está indicada sólo cuando el proceso progresa rápidamente o esté causado por bocio retrosternal o aneurisma aórtico. Si el SVCS está inducido por un catéter, habrá que retirar dicho catéter siempre que sea posible. Para evitar la embolización durante la retirada del catéter, debe administrarse heparina. En el SVCS inducido por un catéter, la uroquinasa, la estreptoquinasa o el activador de plasminógeno de tipo tisular recombinante pueden ser útiles cuando se administran en las primeras etapas del proceso trombolítico (60-62,80).

El curso clínico del SVCS rara vez constituye una emergencia absoluta. En estas situaciones, es probable que los bronquios se vean obstruidos por el mismo proceso básico, haciendo necesario en ocasiones el inicio inmediato de la radioterapia, incluso antes de haberse establecido el diagnóstico histológico.

## CORRESPONDENCIA:

J. Yahalom  
Professor of Radiation Oncology  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center  
Cornell University  
New York (EE.UU)

## BIBLIOGRAFIA

- Hunter W. The history of an aneurysm of the aorta, with some remarks on aneurysms in general. *Med Observ Inq* 1757; 1: 323-57.
- Schechter MM. The superior vena cava syndrome. *Am J Med Sci* 1954; 227: 46-56.
- Schindler N, Vogelzang RL. Superior vena cava syndrome. Experience with endovascular stents and surgical therapy. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 683-94.
- Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, et al. Superior vena caval obstruction. Is it an emergency? *Am J Med* 1981; 70: 1169-74.
- Davenport D, Ferree C, Blake D, et al. Radiation therapy in the treatment of superior vena caval obstruction. *Cancer* 1978; 42: 2600-3.
- Rubin P, Hicks GL. Biassociation of superior vena caval obstruction and spinal-cord compression. *N Y State J Med* 1973; 73: 2176-2182.
- Carlson HA. Obstruction of the superior vena cava. An experimental study. *Arch Surg* 1934; 29: 669-77.

8. Roswit B, Kaplan G, Jacobson HG. The superior vena cava syndrome in bronchogenic carcinoma. *Radiology* 1953; 61: 722-37.
9. Armstrong BA, Pérez CA, Simpson JR, et al. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 531-9.
10. Parish JM, Marschke RF, Dines DE, et al. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 407-13.
11. Bell DR, Woods RL, Levi JA. Superior vena caval obstruction. A 10-year experience. *Med J Aust* 1986; 145: 566-8.
12. Yellin A, Rosen A, Reichert N, et al. Superior vena cava syndrome. The myth-the facts. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1114-8.
13. Salsali M, Clifton EE. Superior vena caval obstruction in carcinoma of lung. *NY State J Med* 1969; 69: 2875-80.
14. Dombrowsky P, Hansen HH. Combination chemotherapy in the management of superior vena caval obstruction in small-cell anaplastic of the lung. *Acta Med Scand* 1978; 204: 513-6.
15. Sculier JP, Evans WK, Feld R, et al. Superior vena caval obstruction in small cell lung cancer. *Cancer* 1986; 57: 847-51.
16. Spiro SG, Shah S, Harper PG, et al. Treatment of obstruction of the superior vena cava by combination chemotherapy with and without irradiation in small-cell carcinoma of the bronchus. *Thorax* 1983; 38: 501-5.
17. Urban T, Lebeau B, Chastang C, et al. Superior vena cava syndrome in small-cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1993; 153: 384-7.
18. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann HP. Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome. A multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 33: 77-82.
19. Chan RH, Dar AR, Yu E, et al. Superior vena cava obstruction in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 513-20.
20. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velásquez WS, et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 260-6.
21. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis, an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2306-13.
22. Chen JC, Bongard F, Klein SR. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. *Am J Surg* 1990; 97: 1005-6.
23. Lokich JJ, Goodman R. Superior vena cava syndrome. Clinical management. *JAMA* 1975; 231: 58-61.
24. Sculier JP, Feld R. Superior vena cava obstruction system. Recommendation for management. *Cancer Treat Rev* 1985; 12: 209-18.
25. Bertrand M, Present CA, Klein L, et al. Iatrogenic superior vena cava syndrome. A new entity. *Cancer* 1984; 54: 376-8.
26. Janin Y, Becker J, Wise L, et al. Superior vena cava syndrome in childhood and adolescence. A review of the literature and report of three cases. *J Pediatr Surg* 1982; 17: 290-5.
27. Issa PY, Brihi ER, Janin Y, et al. Superior vena cava syndrome in childhood. Report of ten cases and review of the literature. *Pediatrics* 1983; 71: 337-41.
28. Ingram L, Rivera GK, Shapiro DN. Superior vena cava syndrome associated with childhood malignancy. Analysis of 24 cases. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 476-81.
29. Pérez CA, Present CA, Van Amburg AL III. Management of superior vena cava syndrome. *Semin Oncol* 1978; 5: 123-34.
30. Scarantino C, Salazar OM, Rubin R, et al. The optimum radiation schedule in the treatment of superior vena caval obstruction. Importance of 99mTc scintinangiograms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 1987-95.
31. Ahmann FR. A reassessment of the clinical implications of the superior vena cava syndrome. *J Clin Oncol* 1984; 2: 961-9.
32. Shimm DS, Luge GL, Tigsby LC. Evaluating the superior vena cava syndrome. *JAMA* 1981; 245: 951-3.
33. Loeffler JS, Leopold KA, Recht A, et al. Emergency prebiopsy radiation for mediastinal masses. Impact on subsequent pathologic diagnosis and outcome. *J Clin Oncol* 1986; 4: 716-21.
34. Yedlicka JW, Schultz K, Moncada R, et al. CT findings in superior vena cava obstruction. *Semin Roentgenol* 1989; 24: 84-90.
35. Qanadli SD, El Hajjam M, Bruckert F, et al. Helical CT phlebography of the superior vena cava. Diagnosis and evaluation of venous obstruction. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172: 1327-33.
36. Moncada R, Cardella R, Demos TC, et al. Evaluation of superior vena cava syndrome by axial CT and CT phlebography. *AJR* 1984; 143: 731-6.
37. Hansen ME, Spritzer CE, Sostman HD. Assessing the patency of mediastinal and thoracic inlet veins. Value of MR imaging. *AJR* 1990; 155: 1177-82.
38. Nieto AF, Doty DB. Superior vena cava obstruction. Clinical syndrome, etiology and treatment. *Curr Prob Cancer* 1986; 10: 442-84.
39. Dyet JF, Moghissi K. Role of venography in assessing patients with superior vena cava obstruction caused by bronchial carcinoma for bypass operations. *Thorax* 1980; 35: 628-30.
40. Stanford W, Jolles H, Ell S, et al. Superior vena cava obstruction. A venographic classification. *AJR* 1987; 148: 259-62.
41. Son YH, Wetzel RA, Wilson WA. 99mTc pertechnetate scintiphography as diagnostic and followup aids in major vascular obstruction due to malignant neoplasm. *Radiology* 1968; 91: 349-75.
42. Van Houtte P, Fruhling J. Radionuclide venography in the evaluation of superior vena cava syndrome. *Clin Nucl Med* 1981; 6: 177-83.
43. Conte FA, Orzel JA. Superior vena cava syndrome and bilateral subclavian vein thrombosis. CT and radionuclide venography correlation. *Clin Nucl Med* 1986; 11: 698-700.
44. Swayne LC, Kaplan IL. Gallium SPECT detection of neoplastic intravascular obstruction of superior vena cava. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 823-6.
45. Yesner R, Gersti B, Auerbach O. Application of the World Health Organization classification of lung carcinoma to biopsy material. *Ann Thorac Surg* 1965; 1: 33-49.
46. Ihde DC, Cohen MH, Bernath AM, et al. Serial fiberoptic bronchoscopy during chemotherapy of small cell carcinoma of the lung. *Chest* 1978; 74: 531-6.
47. Mineo TC, Ambrogio V, Nofroni I, et al. Mediastinoscopy in superior vena cava obstruction: analysis of 80 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 223-6.
48. Jahangiri M, Goldstraw P. The role of mediastinoscopy in superior vena caval obstruction. *Ann Thor Surg* 1995; 59: 453-5.
49. Cosmos L, Haponik EF, Dariak JJ, et al. Neoplastic superior vena caval obstruction. Diagnosis with percutaneous needle aspiration. *Am J Med Sci* 1987; 293: 99-102.
50. Reyes CV, Thompson KS, Massarani-Wafai R, et al. Utilization of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of neoplastic superior vena caval syndrome. *Diagn Cytopathol* 1998; 19: 84-8.
51. Dake MD, Zemel G, Dolmatch BL, et al. The cause of superior vena cava syndrome diagnosis with percutaneous atherectomy. *Radiology* 1990; 174: 957-9.
52. Ferrari LR, Bedford RF. General anesthesia prior to the treatment of anterior mediastinal masses in pediatric cancer patients. *Anesthesiology* 1990; 72: 991-5.
53. Seifter EJ, Ihde DC. Therapy of small cell lung cancer. A perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* 1988; 15: 278-99.
54. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited stage small cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1992; 10: 890-5.
55. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992; 327.
56. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 336-44.
57. Yellin A, Mandel M, Rechavi G, et al. Superior vena cava syndrome associated with lymphoma. *Amer J of Dis of Child* 1992; 146: 1060-3.
58. Mahajan V, Strimlan V, Van Ordstrand HS, et al. Benign superior vena cava syndrome. *Chest* 1975; 68: 32-5.
59. Effler DB, Groves LK. Superior vena caval obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962; 43: 574-84.
60. Urshel HC Jr, Razzuk MA, Netto GJ, et al. Sclerosing mediastinitis. Improved management with histoplasmosis titer and ketocozazole. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 215-21.
61. Goudevonos JA, Reid PG, Adams PC, et al. Pacemaker-induced superior vena cava syndrome. Report of four cases and review of the literature. *PACE* 1989; 12: 1890-5.
62. Fine DG, Shepherd RF, Welch TJ. Thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome (Letter) *Lancet* 1989; 1: 1200-1.
63. Greenberg S, Kosinski R, Daniels J. Treatment of superior vena cava thrombosis with recombinant tissue type plasminogen activator. *Chest* 1991; 99: 1298-301.

64. Gray BH, Olin JW, Grador RA, et al. Safety and efficacy of thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome. *Chest* 1991; 99: 54-9.
65. Blackburn T, Dunn M. Pacemaker-induced superior vena cava syndrome. Consideration of management. *Am Heart J* 1988; 116: 893-6.
66. Grace AA, Sutters M, Schofield PM. Balloon dilation of pacemaker-induced stenosis of the superior vena cava. *Br Heart J* 1991; 65: 225-6.
67. Montgomery JH, D'Souza VJ, Dyer RB, et al. Non-surgical treatment of the superior vena cava syndrome. *Am J Cardiol* 1985; 56: 829-30.
68. Sunder SK, Ekong EA, Sivalingam K, et al. Superior vena cava thrombosis due to pacing electrodes. successful treatment with combined thrombolysis and angioplasty. *Amer Heart J* 1992; 123: 790-2.
69. Kee ST, Kinoshita L, Razavi MK, et al. Superior vena cava syndrome. treatment with catheter-directed thrombolysis and endovascular stent placement. *Radiology* 1998; 206: 187-93.
70. Nicholson AA, Ettles DF, Arnold A, et al. Treatment of malignant superior vena cava obstruction. metal stents or radiation therapy. *J Vasc Interv Radiol* 1997; 8: 781-8.
71. Rodrigues CI, Njo KH, Karim ABMF. Hypofractionated radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome. *Lung Cancer* 1993; 10: 221-8.
72. Shah R, Sabanathan S, Lowe RA, et al. Stenting in malignant obstruction of superior vena cava. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 335-40.
73. Crowe MT, et al. Percutaneous management of superior vena cava occlusions. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995; 18: 367-72.
74. Scherck JP, Kerstein MD, Stansel HC. The current status of vena caval replacement. *Surgery* 1974; 76: 209-33.
75. Doty JR, Flores JH, Doty DB. Superior vena cava obstruction. bypass using spiral vein graft. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1111-6.
76. Avashti RB, Moghissi K. Malignant obstruction of the superior vena cava and its palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 244-8.
77. Magnan PE, Thomas P, Giudicelli R, et al. Surgical reconstruction of the superior vena cava. *Cardiovascular Surgery* 1994; 2: 598-604.
78. Piccione W Jr, Faber LP, Warren WH. Superior vena caval reconstruction using autologous pericardium. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 417-9.
79. Meister FL, McLaughlin TF, Tenney RD, et al. A cost-effective alternative treatment of superior vena cava thrombosis and obstruction. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1209-10.
80. Comerota AJ. Safety and efficacy of thrombolytic therapy for superior vena caval syndrome. *Chest* 1991; 99: 3-4.
81. Green J, Rubin P, Holzwasser G. The experimental production of superior vena cava obstruction. *Radiology* 1963; 81: 406-14.

# Compresión medular. Diagnóstico y tratamiento

S. DOMÍNGUEZ FERNÁNDEZ, J. A. LÓPEZ MARTÍN, A. RODRÍGUEZ LESCURE

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Universidad Complutense. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

La compresión medular representa una urgencia médica que sin tratamiento evoluciona a un deterioro neurológico grave, con aparición de parálisis irreversible y pérdida del control de esfínteres. La clave para evitar esto es un diagnóstico precoz y el inicio inmediato del tratamiento, y por ello, todo enfermo con padecimiento tumoral, que desarrolla dolor en región raquídea debe ser evaluado para descartar este problema. La compresión medular es una complicación neurológica frecuente, que aparece en alrededor del 5% de los pacientes con cáncer (1), aunque actualmente se cree que su incidencia está aumentando como consecuencia de los avances realizados en el tratamiento y la prolongación del tiempo de supervivencia (2). La situación neurológica previa al tratamiento es la que va a determinar el grado de recuperación, y esto es independiente del tipo tumoral, del nivel medular afectado y del grado de diseminación metastásica (3-5).

Los resultados del tratamiento han sido decepcionantes, de forma que en las series publicadas, sólo el 50% de los pacientes consigue una recuperación funcional (6,7).

La compresión medular y de la cola de caballo de origen metastásico tienen igual evolución, por lo que se consideran juntas.

## CLASIFICACIÓN ANATÓMICA

Las lesiones metastásicas que afectan la médula se han agrupado por su localización anatómica en tres grupos:

1. *Lesiones intradurales extramedulares*. Son implantadas ocasionadas por la diseminación leptomeníngea del

tumor. Son especialmente frecuentes a nivel de la cola de caballo donde las células tumorales tienden a depositarse por efecto de la gravedad, en el saco dural.

2. *Lesiones intradurales intramedulares*. Son la forma más rara de compromiso medular. Se producen por la diseminación hematogena de células tumorales que se asientan en el parénquima medular ocasionando, con su crecimiento, síntomas neurológicos. Representan alrededor del 1% de las lesiones medulares. Las neoplasias que con mayor frecuencia la producen son el carcinoma de pulmón, el carcinoma de mama y los linfomas. Tienen muy mal pronóstico y la mayoría de los pacientes fallece en los tres meses siguientes al diagnóstico (8,9).

3. *Lesiones epidurales*. Se presentan la forma más frecuente de compromiso medular, pues aunque la compresión medular y de la cola de caballo pueden derivar de metástasis intradurales, casi siempre se producen desde metástasis extradurales (5), por lo que a lo largo del texto nos referiremos a ellas.

## FISIOPATOLOGÍA

Existen al menos tres mecanismos por los que puede producirse la compresión medular:

1. Las células malignas se diseminan por vía hematogena desde el tumor primario y asientan en la médula ósea vertebral. Desde aquí crecen destruyendo el cuerpo vertebral y la cortical ósea para formar finalmente una masa epidural de localización anterior (5,10-12). Este mecanismo se cree que se produce en el 85% de las compresiones epidurales, y en estos casos pueden observarse alteraciones óseas en la radiografía simple de columna. Cuando la lesión epidural se produce por crecimiento desde metástasis óseas localizadas en otras partes de la vértebra, la masa tendrá una localización lateral o posterior.

Trabajo publicado en Rev. Cáncer 1992; 6: 95-100.

2. La masa epidural puede originarse desde un tumor paravertebral que en su crecimiento invade el canal raquídeo introduciéndose por los agujeros intervertebrales. En estos casos no se detecta lesión ósea radiológica. Se considera que alrededor de un 10-15% de las Compresiones Medulares (CM) se producen de esta forma, característicamente en los pacientes con linfomas y tumores pediátricos (7,11,12).

3. El tercer mecanismo de aparición de CM epidural se produce por la embolización retrógrada de células tumorales a través del plexo venoso de Batson. Este plexo carece de válvulas, lo que permite que, en circunstancias en que aumenta la presión intraabdominal o intratorácica, se produzca dicha embolización. Las células tumorales alcanzan el espacio epidural sin producir lesión ósea y sin que exista masa paravertebral (11).

Las metástasis epidurales pueden ocasionar daño medular por el efecto masa, con desmielinización o destrucción axonal, o bien pueden desencadenar congestión vascular y edema vasogénico de la médula, por lo que la administración de corticoides mejoraría la clínica. En fases precoces el edema afecta a la sustancia blanca y en estadios más avanzados a la sustancia gris medular (2). Asimismo el daño medular puede aparecer por isquemia, al comprimir la masa en su crecimiento arterias que nutren la médula. Este mecanismo parece más probable en compresiones medulares que se presentan con deterioro neurológico rápido (11).

#### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los tumores que con mayor frecuencia ocasionan compresión medular son, en orden decreciente, el carcinoma de pulmón, el carcinoma de mama, el carcinoma de próstata, el carcinoma renal, los linfomas y los sarcomas (7,13-18). Aproximadamente un 9% de los pacientes debutan con CM sin tumor primario conocido (11), pero lo más frecuente es que la compresión se presente en pacientes con diagnóstico previo de cáncer.

El segmento medular que más frecuentemente se encuentra afectado es el dorsal (70% de los casos), le sigue la región lumbosacra (20%) y en último lugar la columna cervical (10%) (6). No se sabe si esta distribución refleja únicamente el número de vértebras en cada segmento y la capacidad del canal espinal en cada región, capacidad que es más estrecha a nivel torácico.

La incidencia de esta complicación por sexos es similar y la edad mediana de los pacientes a la presentación está entre los 53 y los 63 años (7,13,14).

El intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y el de la compresión medular es muy variable y depende, sobre todo, del tipo de tumor. En general, en los pacientes con cáncer de pulmón transcurre poco tiempo, mientras que en los pacientes con cáncer de mama o de próstata este intervalo es mucho mayor (2). El cuadro clínico se caracteriza por los siguientes síntomas:

1. *Dolor*. Es el síntoma inicial en el 90-95% de los pacientes (2,7,19).

—Dolor local: resulta de la afectación ósea y aparece en el segmento vertebral donde asienta la metástasis. Se produce por irritación de las terminaciones nerviosas del periostio. Éste es distendido y comprimido por el crecimiento tumoral que va destruyendo la cortical ósea para invadir el espacio epidural. El dolor local se caracteriza por ser de aparición gradual y evolución progresiva. Se exacerba con los movimientos, el decúbito y la tos o la defecación (7,20). El dolor se intensifica con la palpación o la percusión sobre los segmentos vertebrales afectados (20,21).

—Dolor radicular: sigue o es simultáneo al dolor local. Aparece como consecuencia de la compresión sobre raíces nerviosas. El dolor radicular se agrava con el decúbito, los movimientos o las maniobras que aumentan la presión intrarraquídea. Puede ser de distribución uni o bilateral cuando se afectan los segmentos cervicales o lumbares, pero es más frecuentemente bilateral en localizaciones torácicas (21). Orienta sobre la localización de la lesión ya que se distribuye por el territorio cutáneo inervado por la raíz comprimida.

El dolor puede ser el único síntoma durante un periodo de tiempo variable hasta que aparece la disfunción neurológica. A veces sólo transcurren unos pocos días. Por ello todo dolor en región vertebral en paciente con una enfermedad tumoral debe ser evaluado con premura, en especial si sabemos que existen metástasis óseas (20).

2. *Debilidad muscular*. El déficit motor no suele ser una queja frecuente a la presentación, pero al explorar a los pacientes, se detecta hasta en un 70% de los casos (7). Los síntomas motores en fase precoz se pasan por alto muchas veces. Una vez que aparece la debilidad muscular la progresión es rápida: 30% de los pacientes evolucionan a paraplejía en una semana. Esta progresión es particularmente rápida en los carcinomas de pulmón, linfomas y carcinomas renales (11). El grado de debilidad muscular y la capacidad de caminar en el momento del diagnóstico son los factores más importantes que condicionan la evolución (7,14-16).

La mayoría de las compresiones medulares tienen una localización anterior en el canal espinal porque se producen desde lesión ósea en el cuerpo vertebral. Esto justifica que gran parte de los pacientes presenten más síntomas motores que sensitivos, al menos en los estadios más precoces (6,7).

3. *Alteraciones sensitivas*. Las alteraciones sensitivas aparecen en 51% de los pacientes al ser diagnosticados. La severidad del déficit sensitivo suele ir paralela a la del déficit motor (11). Se inicia muchas veces en forma de hipoestésias o disestésias en los dedos de los pies, y van ascendiendo. Posteriormente aparecen parestesias, anestesia y frialdad (5). Las lesiones que afectan al cono medular y a la cola de caballo se asocian a anestesia en silla de montar. La existencia de un nivel sensitivo o bien la distribución de las alteraciones en un dermatoma nos pueden servir para localizar la lesión.

4. *Disfunción autonómica.* Los síntomas de disfunción autonómica en forma de retención urinaria o estreñimiento suelen aparecer en fase avanzada y están presentes en el 50% de los pacientes en el momento del diagnóstico (5). En algunos pacientes con compresión del cono medular las alteraciones esfinterianas pueden aparecer sin déficit sensitivo o motor, en los demás casos el compromiso autonómico aparece con la forma más profunda de afectación medular y suele indicar mal pronóstico en cuanto a la recuperación funcional (6,7).

El dolor suele preceder casi siempre a los otros síntomas en días o semanas, pero una vez que aparecen síntomas motores, sensitivos o autonómicos, la evolución es luego rápida conduciendo a una paraplejía irreversible con pérdida de la función medular por debajo del punto de compresión (5).

El nivel de afectación medular es muy importante porque va a determinar el compromiso neurológico:

—Las lesiones cervicales provocan cuadriplejía y si se localizan por encima de C3 pueden ocasionar parálisis de la musculatura respiratoria y muerte del paciente; las masas localizadas en la médula torácica provocan paraplejía; las compresiones que afectan al cono medular desencadenan alteraciones esfinterianas; las metástasis situadas por debajo de la vértebra L1, comprimen la cola de caballo causando alteraciones esfinterianas y debilidad motora con signos de afectación de motoneurona inferior.

—Ciertos tractos espinales son más vulnerables a la compresión: los haces piramidales y las columnas posteriores son más sensibles a la compresión que los haces espinotalámicos y las fibras autonómicas descendentes. Por ello se produce en las primeras fases debilidad muscular con espasticidad e hiperreflexia, con posterior aparición de pérdida de sensibilidad vibratoria y posicional. La anestesia térmica y nociceptiva, así como las alteraciones esfinterianas, generalmente aparecen en fase avanzada de la compresión medular. Los haces espinocerebelosos también son sensibles a la compresión y a veces el único signo de compresión es una ataxia que simula una exploración enfermedad cerebelosa (20).

Los signos neurológicos van a depender de la velocidad de instauración de la compresión medular, de la localización de la lesión y de la vulnerabilidad de las fibras espinales comprimidas. El signo más precoz es el dolor a la palpación o percusión sobre los segmentos vertebrales afectados. El dolor puede agudizarse con la maniobra de Lassegue. Si sólo existe afectación radicular a nivel cervical o lumbar, se detecta hiporreflexia o arreflexia, con debilidad muscular y puede haber cierto grado de atrofia en los grupos musculares inervados por la raíz. También es frecuente la aparición de parestias o hipoestesia en el dermatoma correspondiente. Las compresiones medulares de evolución lenta ocasionan inicialmente signos de piramidismo. En fases avanzadas o en casos de evolución rápida aparece paraplejía flácida con arreflexia. La disfunción autonómica da lugar a una vejiga distendida por retención y disminución del tono del esfínter anal (3).

#### EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La mejor evolución se produce cuando el diagnóstico se realiza en fase incipiente sin que haya aparecido déficit neurológico. Por ello la evaluación de los pacientes ha de realizarse de forma rápida y es necesario un alto índice de sospecha en todo paciente con una neoplasia que desarrolla un dolor de espalda (19,22). En aquellos enfermos que acuden con signos o síntomas neurológicos, el estudio debe realizarse con carácter urgente, para iniciar inmediatamente después el tratamiento.

Una vez que la historia y la exploración física sugieran un diagnóstico de compresión medular se han de solicitar las siguientes pruebas:

1. *Radiografía simple de toda la columna.* Son esenciales y es el primer paso siempre. Hasta un 85% de los pacientes con compresión medular tienen alteraciones en la radiografía simple (14). Toda la columna ha de ser evaluada ya que pueden existir múltiples áreas de afectación. Siempre han de realizarse proyecciones anteroposteriores y laterales al menos, y ocasionalmente oblicuas.

La radiografía anteroposterior del segmento doloroso puede demostrar erosión de pedículos, aumento de la distancia interpedicular (en masas de larga evolución) o evidencia de masa paravertebral. La pérdida de definición de pedículos es la alteración más precoz pues, aunque es el cuerpo vertebral la parte que antes se afecta, es necesaria una destrucción del 30-50% del hueso esponjoso para que aparezcan alteraciones radiológicas. Sin embargo en los pedículos, al sólo existir hueso compacto, las metástasis se evidencian precozmente (2).

En pacientes con dolor radicular deben realizarse además radiografías oblicuas que pueden mostrar agrandamiento de los agujeros intervertebrales secundario al crecimiento tumoral (2). Se ha estudiado la probabilidad de que exista compresión epidural en un determinado segmento basándose en la existencia de síntomas y/o alteraciones radiológicas a dicho nivel. Se ha encontrado que ante la presencia de dolor vertebral asociado a lesión ósea existe una probabilidad de hallar masa epidural de 0,9. Si la radiografía es normal entonces la probabilidad de detectar dicha masa es de 0,1. La probabilidad de encontrar metástasis epidural en un segmento asintomático es de 0,42 si en dicho nivel existen alteraciones radiológicas. La sensibilidad de la radiografía simple para predecir afectación epidural es de 91% y su especificidad de 86% (19).

Otros signos predictores de compresión epidural son:

—El colapso vertebral mayor al 50%: hasta un 85% de los pacientes tienen afectación epidural.

—La erosión de pedículos: en un 31% de los casos existe masa epidural.

—Solamente un 7% de las metástasis vertebrales radiológicamente visibles pero sin las referidas alteraciones radiológicas se asocian a masa epidural (11,12,19).

Por tanto, la radiografía simple de columna es una prueba con alto valor predictivo y bajo coste por lo que continúa siendo el primer paso en la evaluación diagnóstica de estos enfermos.

Sin embargo, no debe olvidarse que una radiografía normal no descarta la existencia de masa epidural. De hecho, las neoplasias hematológicas no suelen dar alteraciones en la radiografía simple de columna (12,19).

2. *Gammagrafía ósea*. Su papel en la detección precoz de las metástasis epidurales es poco claro. Es más sensible para la detección de metástasis óseas pero es menos específica (20). Sí nos puede ayudar a definir otras áreas de metástasis óseas no identificadas en la radiografía, lo que puede modificar la actitud terapéutica.

3. *TAC*. Consigue detectar pequeñas áreas de destrucción ósea y permite valorar si existe masa de partes blandas. Sin embargo, no puede valorar la existencia o no de múltiples niveles de bloqueo (2,19).

4. *Mielografía*. Ha sido la prueba fundamental para el diagnóstico de la compresión medular ya que la identifica bien y define su exacta extensión. Puede detectar la existencia de lesiones silentes alejadas del punto sintomático: se han encontrado múltiples lesiones epidurales en más de 10% de los pacientes con compresión epidural (19,20). Sin embargo presenta una serie de desventajas: es invasiva y requiere la inyección de contraste intratecal, lo que puede conllevar ciertos efectos secundarios: cefaleas, convulsiones, reacciones anafilactoides. En caso de bloqueo completo obliga a una nueva inyección de contraste a nivel de C1-C2. Su realización es problemática en pacientes en tratamiento anticoagulante o con trombopenia y en aquéllos que presentan metástasis cerebrales, y se ha asociado a deterioro neurológico brusco en 14% de los pacientes con bloqueo completo (23).

5. *Resonancia magnética*. Presenta igual sensibilidad que la mielografía para el diagnóstico de la compresión medular pero detecta mejor implantes sin compromiso medular, por lo que actualmente ha llegado a reemplazarla. Permite además el estudio de toda la columna, y con el empleo de cortes coronales puede definir bien las masas paravertebrales. Además identifica la localización de la compresión, no sólo en cuanto a su extensión rostrocaudal, sino que también informa de su localización anteroposterior, información que es muy importante si se contempla una actitud quirúrgica. La RMN puede detectar metástasis óseas y compresión en otros segmentos, lo que puede suceder hasta en un 19% (24,25).

Se considera que la imagen en T1 es adecuada como procedimiento de *screening*. Si se sospechan otras lesiones deben realizarse otros planos y secuencias en T2 o T1 tras la inyección de Gadolinio. Las imágenes en T2 definen mejor el espacio subaracnoideo por lo que identifican bien las metástasis intramedulares. Si se sospechan metástasis leptomeníngeas deben realizarse secuencias en T1 y seguidamente, nuevas imágenes en T1 tras la inyección de Gadolinio (24).

Actualmente se prefiere la RMN a la mielografía en el diagnóstico de la compresión medular (18,24). La mielografía debería reservarse para aquellos pacientes

que no pueden ser sometidos a resonancia, y para los casos en que la RMN no explique las alteraciones neurológicas. En un estudio se sugiere que la mielografía puede ser más sensible para la detección de pequeños nódulos epidurales y compresiones radiculares (18).

Ventajas de la RMN:

—No precisa la inyección de contraste intratecal, lo que le convierte en una técnica no invasiva y no se asocia a las posibles complicaciones o riesgos de la inyección del mismo.

—Distingue las lesiones intradurales de las extradurales. Esta diferenciación es muy importante porque puede implicar diferentes tratamientos.

—Se tolera mejor.

—Tiene mayor sensibilidad que la mielografía para detectar masas epidurales sin compresión.

—Detecta mejor las metástasis intramedulares (empleando secuencias en T2).

—En el diagnóstico de las metástasis leptomeníngeas la RMN con Gadolinio es comparable a la mielografía.

—La realización de la RMN no conlleva riesgos en pacientes con tratamiento anticoagulante, trombopenias o metástasis cerebrales.

—Ayuda a valorar la respuesta al tratamiento (persiste el realce tumoral si no ha habido respuesta) (23,24).

La RMN no está indicada en las siguientes situaciones:

—El paciente está agitado y se mueve.

—Existencia de escoliosis que puede hacer muy difícil la interpretación de las imágenes.

—La cirugía previa sobre columna puede ocasionar la aparición de artefactos si se emplearon materiales metálicos.

—Paciente portador de marcapasos.

—Paciente con claustrofobia.

#### FACTORES PRONÓSTICOS

Se han identificado una serie de factores pronósticos que claramente influyen en la evolución de la compresión medular:

—La severidad del compromiso neurológico en el momento del diagnóstico, es el factor pronóstico más importante para la recuperación funcional: 80% de los pacientes que al inicio del tratamiento mantienen la capacidad de caminar la conservarán, mientras que sólo un 30-40% de los pacientes que han perdido dicha capacidad la recuperarán con el tratamiento (7,14).

—La histología del tumor también tiene gran importancia pronóstica ya que va a implicar diferente respuesta al tratamiento (pacientes con linfomas, mielomas y carcinoma de mama tienen mejor evolución frente a los pacientes con carcinoma de pulmón, riñón o melanoma) (11). Además, es el tumor primario el que condiciona la supervivencia del paciente.

—La velocidad de progresión de los síntomas también tiene importancia pronóstica: cuando la evolución es rápida, el pronóstico es peor (15).

—La duración de la paraplejía antes de iniciar el tratamiento tiene gran trascendencia de forma que si han transcurrido más de 24 horas desde su instauración las posibilidades de recuperación son mínimas (6).

—El colapso vertebral puede comprimir la médula debido a la angulación que se produce secundaria al mismo. Esto hace que el pronóstico de recuperación sea menor salvo que se realice una corrección quirúrgica.

—La localización del tumor en el espacio epidural también ha tenido importancia pronóstica, ya que las masas localizadas anteriormente son menos accesibles quirúrgicamente con lo que la posibilidad de resección de la masa y de descompresión eficaz es menor. Actualmente se considera que el uso de una cirugía más selectiva en función de la localización del tumor, en lugar de la clásica laminectomía para todos los casos, seguramente disminuirá la importancia pronóstica de la localización tumoral (27,28).

—El segmento vertebral en el que se encuentra la compresión tiene cuestionable importancia. Se cree que en niveles medulares torácicos medios e inferiores la circulación colateral es menor, por lo que la compresión en dichos segmentos provocaría más deterioro neurológico.

—Las alteraciones esfinterianas y la existencia de compresión a varios niveles también pueden influir adversamente en la recuperación (3).

#### TRATAMIENTO DE LA COMPRESIÓN MEDULAR

El objetivo es la descompresión de la médula con la preservación o restauración de la función neurológica, el alivio del dolor, el control del tumor a nivel espinal y el mantenimiento de la estabilidad de la columna (2,3).

El primer paso es la administración de glucocorticoides. Se cree que el beneficio que consiguen se debe a reducción del edema medular (2). La dosis ideal aún no ha sido claramente establecida, pero lo más habitual es emplear un bolo de 16 mg de dexametasona y luego 4 mg cada 6 horas (7). Sin embargo, basados en estudios en animales en los que se ha encontrado una relación dosis-respuesta (29), hay trabajos en los que se recomienda una dosis de 100 mg de dexametasona al día durante tres días con reducción posterior, pero estas dosis altas no han demostrado superioridad (15). En estos pacientes también es muy importante la profilaxis de la trombosis venosa profunda y del tromboembolismo pulmonar.

Las estrategias terapéuticas fundamentales en el manejo de la compresión medular han sido la cirugía y la radioterapia, pero a pesar de ellas, un 50% de los pacientes no recupera la función neurológica (1,6,7,15).

#### CIRUGÍA

La laminectomía con irradiación postoperatoria ha sido la forma clásica de tratamiento. En estudios reali-

zados se sugirió que los resultados de la irradiación como tratamiento único eran similares al empleo de ambas estrategias terapéuticas (7,30).

De entrada y a la vista de dichos resultados, muchos consideraron que la cirugía no tenía un gran papel en el manejo de la compresión medular. Por ello, en la mayoría de los centros, el tratamiento convencional de esta complicación ha sido la radioterapia. Sin embargo, en todas las series históricas en las que se comparaba la cirugía y la irradiación se consideró la laminectomía como técnica quirúrgica de elección. Actualmente se ha visto que no es la forma ideal de tratamiento quirúrgico, ya que el 85% de las masas epidurales tiene una localización anterior y la laminectomía se realiza por vía posterior con lo que el acceso quirúrgico no es el ideal. Además, la resección de elementos posteriores de la vértebra, realizada en el curso de la laminectomía, puede dar lugar a inestabilidad de la columna, ya que los cuerpos vertebrales han sido destruidos, gran parte de las veces, por el tumor. Estos hechos explican los malos resultados obtenidos y por ello desde hace unos años se están estudiando otras estrategias quirúrgicas. Se considera ahora que pueden obtenerse mejores resultados empleando una cirugía más selectiva, que se adecúe más a la localización del tumor en el espacio epidural (27). La descompresión por vía anterior es una técnica quirúrgica que parece estar más indicada que la laminectomía como tratamiento de la compresión medular, dada la mayor frecuencia de localizaciones ventrales del tumor. Existen algunos estudios en los que la actitud quirúrgica se decide de forma selectiva, dependiendo de la localización de la masa, con irradiación posterior. En estos trabajos los resultados funcionales han sido mucho mejores que lo comunicado clásicamente, de forma que un 80% de los pacientes mantienen la capacidad de caminar y un 93% mantienen el control esfinteriano. Tal vez estos buenos resultados se deben a la realización de una descompresión eficaz y rápida junto con la inmediata estabilización de la columna (31).

En función a estos estudios ha de replantearse el papel de la cirugía como modalidad terapéutica inicial en la compresión medular. Sin embargo, y a pesar de que se reconoce el papel de la descompresión quirúrgica con estabilización de la columna, aún existe debate acerca de cuál es el abordaje quirúrgico de elección (32).

No debe olvidarse que la cirugía representa un procedimiento agresivo para el paciente y que no está indicada en pacientes con baja o corta expectativa de vida.

Cualquiera que sea la técnica quirúrgica empleada, siempre debe seguirse de irradiación. De otro modo la recaída es muy frecuente.

Las indicaciones de la cirugía pueden verse en la tabla I.

#### RADIOTERAPIA

De forma aislada consigue mejoría neurológica en un 30-50% de los pacientes. Los tumores muy radiosensi-

TABLA I  
INDICACIONES DE LA CIRUGÍA

---

Histología del primario desconocida
Inestabilidad de la columna
Radioterapia previa sobre el segmento afecto
Empeoramiento clínico durante la radioterapia
Compresión cervical alta
Rápida evolución clínica
Tumor primario no radiosensible

---

bles tienen mejor evolución: la mama, los linfomas, la próstata. Sin embargo los sarcomas, los carcinomas de pulmón, los carcinomas renales y los melanomas tienen muy mala evolución por ser muy poco radiosensibles (6).

Ha de emplearse también siempre tras la cirugía, salvo que la médula haya sido previamente irradiada, ya que no se consigue siempre una resección completa de la masa epidural. De otra forma, las posibilidades de recaída aumentan.

En general se recomienda iniciar el tratamiento con dosis más altas durante los primeros días, para posteriormente continuar con dosis menores hasta completar una dosis total que oscila entre los 3.000 y los 4.500 cGy. Sin embargo, siempre ha de considerarse el volumen total a irradiar, ya que si éste es grande deberán realizarse fraccionamientos menores así como administración de menor dosis total para evitar toxicidad sobre la médula. El volumen a irradiar se extiende entre dos cuerpos vertebrales por encima y por debajo del punto de bloqueo (2,11). En caso de que exista masa paravertebral hay que asegurar que esté adecuadamente incluida en los campos de irradiación.

La radioterapia sigue siendo la forma básica de tratamiento en la mayoría de los centros.

Las indicaciones de la radioterapia como tratamiento único están recogidas en la tabla II.

TABLA II  
INDICACIONES DE LA RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ÚNICO

---

Tumor radiosensible
Compresión a varios niveles
<i>Performance Status</i> bajo
Deambulacion aún posible

---

#### QUIMIOTERAPIA

Podría tener algún papel en el tratamiento de las compresiones medulares secundarias a tumores quimio-

sensibles. Se han descrito mejoras en pacientes con carcinomas de testículo, linfomas y tumores pediátricos (33).

#### FACTORES QUE CONDICIONAN LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

1. Situación general del paciente. Los pacientes con mala situación general no son candidatos a la cirugía.

2. Duración y severidad del cuadro clínico. Cuando el inicio y la progresión de los síntomas es rápido, la cirugía tiene mayor indicación, ya que la radioterapia consigue frenar los síntomas de forma más retardada. En los pacientes parapléjicos casi nunca hay una evolución favorable, sea cual sea la terapéutica inicial.

3. Nivel de compresión. Las compresiones cervicales altas precisan descompresión quirúrgica rápida, ya que no podemos esperar a que aparezcan los beneficios tardíos de la radioterapia por el peligro de parada respiratoria.

4. Las compresiones a varios niveles son indicación de radioterapia, al igual que las compresiones de la cola de caballo.

5. Etiología de la compresión. El colapso severo o la fractura con compresión no pueden aliviarse con la Radioterapia y precisan cirugía.

6. Radiosensibilidad del tumor. La radioterapia no es un buen tratamiento para los tumores no radiosensibles.

#### CONCLUSIONES

1. La compresión medular precisa un diagnóstico y tratamiento precoz.

2. Las pruebas diagnósticas esenciales son la radiografía simple de toda la columna y la RMN o mielografía.

3. El pronóstico en cuanto a recuperación funcional depende del deterioro neurológico que exista en el momento del diagnóstico.

4. La mejor forma de tratamiento permanece sin definir.

5. En la mayoría de los pacientes la radioterapia es el tratamiento de elección.

6. La cirugía selectiva con estabilización espinal puede mejorar los resultados, pero ha de comprobarse que estos resultados se pueden reproducir.

CORRESPONDENCIA: S. Domínguez Fernández Servicio de Oncología Médica Hospital Universitario San Carlos C/ Doctor Martín Lagos, s/n 28040 Madrid
--

## BIBLIOGRAFIA

1. Barron KM, Hirano A, Araki S, et al. Experience with metastatic neoplasms involving the spinal cord. *Neurology* 1959; 9: 91.
2. Ratanatharathorn V, Powers WE. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: diagnosis and guidelines for management. *Cancer Treatment Reviews* 1991; 18: 55-71.
3. Closs S, Bates TD. The management of malignant spinal cord compression. *Clinical Oncology* 1987; 1: 431-41.
4. Willson JKV, Masaryk TJ. Neurologic emergencies in the cancer patient. *Seminars in Oncology* 1989; 16: 490-503.
5. Delaney TF, Oldfield EH. Spinal cord compression. En: De Vita, Hellman, Rosenberg. *Principles and Practice of Oncology*, 1989; 1978-86.
6. Black P. Spinal metastasis: current status and recommended guidelines for management. *Neurosurgery* 1979; 5: 726-46.
7. Gilbert RW, Kim J-H, Posner J. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1978; 3: 40-51.
8. Grem JL, Burgess J, Trump DL. Clinical features and natural history of intramedullary spinal cord metastasis. *Cancer* 1985; 56: 2305-14.
9. Edelson RN, Deck MDF, Posner JB. Intramedullary spinal cord metastasis. *Neurology* 1972; 22: 1222-31.
10. Arguello F, Baggs RB, Duerst RE, et al. Pathogenesis of vertebral metastasis and epidural spinal cord compression. *Cancer* 1990; 65: 98-106.
11. Grant R, Papadopoulos SM, Greenberg HS. Metastatic epidural spinal cord compression. *Neurologic Clinics* 1991; 9: 825-41.
12. Rodichok LD, Harper GR, Ruckdeschel JC, et al. Early diagnosis of spinal epidural metastasis. *The American Journal of Medicine* 1981; 70: 1181-8.
13. Constans JP, De Divites E, Donzelli R, et al. Spinal metastasis with neurological manifestations. *J Neurosurg* 1983; 59: 113-8.
14. Stark RI, Henson RA, Evans SJW. Spinal metastasis: A retrospective survey from a general hospital. *Brain* 1982; 105: 189-213.
15. Greenberg HS, Kin J-H, Posner J. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: Results with a new treatment protocol. *Ann Neurol* 1980; 8: 361-6.
16. Sorensen S, Borgesen SE, Rohde K, et al. Metastatic epidural cord compression. Results of treatment and survival. *Cancer* 1990; 65: 1502-8.
17. Bernat JL, Greenberg ER, Barret J. Suspected epidural compression of the spinal cord and cauda equina by metastatic tumor. *Cancer* 1983; 51: 1953-7.
18. Hagenau C, Grosh W, Currie M, et al. Comparison of Spinal Magnetic resonance Imaging and Myelography in cancer patients. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1663-9.
19. Portenoy RK, Lipton RB, Foley K. Back pain in the cancer patient: An algorithm for evaluation and management. *Neurology* 1987; 37: 134-8.
20. Posner JB. Back pain and epidural spinal cord compression. *Medical Clinics of North America* 1987; 71 (2): 185-205.
21. Rodríguez M, Dinapoli RP. Spinal cord compression with special reference to metastatic epidural tumors. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 442-8.
22. Rodichok LD, Ruckdeschel JC, Harper GR, et al. Early detection and treatment of spinal epidural metastasis: The role of myelography. *Ann Neurol* 1986; 20: 696-702.
23. Kamholtz R, Sze G. Current Imaging in Spinal Metastatic Disease. *Seminars in Oncology* 1991; 18: 158-69.
24. Carmody RF, Yang PJ, Seeley GW, et al. Spinal cord compression due to metastatic disease: Diagnosis with MR Imaging versus Myelography. *Radiology* 1989; 173: 225-9.
25. Lien HH, Blomlie V, Heimdal K. Magnetic Resonance Imaging of Malignant Extradural Tumors with Acute Spinal Cord Compression. *Acta Radiológica* 1990; 31: 187-90.
26. Barcena A, Lobato RD, Rivas JJ, et al. Spinal Metastatic Disease. Analysis of factors determining functional prognosis and the choice of treatment. *Neurosurgery* 1981; 15: 820-7.
27. Sundaresan N, Gaicich JH, Bains MS, et al. Vertebral Resection in the treatment of cancer involving the spine. *Cancer* 1984; 53: 1393-6.
28. Harrington KD. Anterior cord decompression and spinal stabilization for patients with metastatic lesions of the spine. *J Neurosurg* 1984; 61: 107-17.
29. Delatre JY, Arbit E, Thaler HT, et al. A dose-response study of dexamethasone in a model of spinal cord compression caused by epidural tumor. *J Neurosurg* 1989; 70: 920-5.
30. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastasis: Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980; 53: 741-8.
31. Siegal T. Surgical Decompression of anterior and posterior malignant epidural tumors compressing the spinal cord: A prospective study. *Neurosurgery* 1985; 17: 424-32.
32. Sundaresan N, Digidinto GV, Hughes JEO, et al. Treatment of neoplastic spinal cord compression: Results of a prospective study. *Neurosurgery* 1991; 29: 645-50.
33. Friedman HM, Sheetz S, Levine HL, et al. Combination Chemotherapy and Radiation Therapy. The medical management of epidural spinal cord compression from testicular cancer. *Arch Intern Med* 1986; 146: 509-12.

## Emergencias intracraneales en neuro-oncología

G. BUTTI, G. ROBUSTELLI DELLA CUNA\*

*Departamento de Cirugía-Neurocirugía. Universidad de Pavia. \*División de Oncología Médica. Fundación "Clínica del Lavoro". Pavia. Italia*

Uno de los lugares en donde el tratamiento del cáncer fracasa con mayor frecuencia, es el sistema nervioso. Es más, las complicaciones neurológicas son un rasgo común del cáncer y de su tratamiento (Tabla I). Estos efectos secundarios requieren a veces un tratamiento inmediato y, por ello, los oncólogos generales deberían tener experiencia en su diagnóstico precoz y en su tratamiento.

TABLA I  
CAUSAS DE DETERIORO CEREBRAL  
EN PACIENTES CON CÁNCER

---

### Tumor

Tumor cerebral primario

Metástasis

Carcinomatosis meníngea

### Enfermedades relacionadas con un cáncer sistémico

Encefalopatía metabólica

Síndromes paraneoplásicos

### Complicaciones del tratamiento

Infecciones

Encefalopatía inducida por medicamentos

Encefalopatía inducida por radioterapia

### Enfermedades intercurrentes

Infarto cerebral

Hemorragia

Hidrocefalia

Demencia

---

Algunas emergencias ocurren en el contexto del cuadro clínico de un tumor intracraneal primario o secundario y su evolución es muy rápida. La aparición repentina de síntomas invalidantes o de un rápido deterioro del nivel de conciencia deben ser detectados lo antes posible, investigando su causa por medio de tomografía computerizada y/o resonancia magnética nuclear y administrando sin más demora el tratamiento médico o quirúrgico oportuno.

Muchas de estas emergencias son bien conocidas por los neuro-oncólogos, acostumbrados a diagnosticar y tratar tumores cerebrales primarios y metastásicos, así como otras enfermedades relacionadas con el cáncer, como pueden ser complicaciones paraneoplásicas o infecciosas, o los efectos tóxicos del tratamiento a nivel del sistema nervioso.

### TUMORES INTRACRANEALES PRIMARIOS

La presentación clínica de los tumores intracraneales primarios está relacionada con un aumento de la presión intracraneal o con la aparición de síntomas focales. Entre los síntomas de hipertensión craneal, destacan: cefalea, náusea, vómitos, papiledema, parálisis del sexto par craneal y rigidez de nuca. Los síntomas específicos producidos por irritación, compresión o destrucción del tejido nervioso pueden consistir en trastornos de la función motora (área rolándica), la personalidad y la memoria (lóbulos frontal y temporal), las funciones endocrina y vegetativa (regiones talámica e hipotalámica), el habla (hemisferio dominante), la vista (vías ópticas desde el quiasma hasta el lóbulo occipital), la coordinación motora y la función de los pares craneales (cerebelo y tallo encefálico).

---

Trabajo publicado en Rev. Cáncer 1992; 6: 101-103.

La cefalea y las convulsiones son los síntomas iniciales más frecuentes en los pacientes con tumor cerebral. La cefalea afecta a más del 70% de los pacientes, mientras que las convulsiones aparecen en el 30% de los pacientes con glioma (1); el 30-40% de los pacientes con meningioma sufren cefalea y convulsiones. La cefalea no suele ser localizada y puede acompañarse de náuseas y vómitos. Las convulsiones suelen ser focales; un ejemplo típico son las convulsiones motoras focales con progresión jacksoniana causadas por tumores que afectan al área motora. Otros síntomas frecuentes que preceden al diagnóstico de tumor intracraneal son cambios de personalidad o trastornos mentales. La mitad de los pacientes sufren también papiledema y hemiparesia.

Todos estos síntomas y signos no son específicos de un determinado tipo de tumor, pero el momento de su aparición puede indicar el grado de malignidad del tumor.

No es frecuente que un tumor cerebral primario se presente como una urgencia neurológica aguda. Una emergencia típica en neuro-oncología se debe a la descompensación del *síndrome de hipertensión craneal*. Cuando la masa del tumor alcanza un volumen crítico, se produce herniación cerebral o compresión local. La compresión puede ejercerse sobre los conductos del líquido cefalorraquídeo (LCR), produciendo *hidrocefalia obstructiva*. Tanto los tumores benignos como los malignos pueden producir esta grave complicación. Como ejemplos, pueden citarse craneofaringiomas, quistes coloides, meningiomas y adenomas pituitarios extraselares, que pueden obstruir de repente la zona anterior del tercer ventrículo y el agujero de Monro, o tumores de la fosa posterior que obstruyen el cuarto ventrículo, o tumores de la región pineal que obstruyen la zona posterior del tercer ventrículo o el acueducto de Silvio. Ante este tipo de emergencias, deberán tomarse las medidas oportunas, que consisten en la derivación temporal o permanente del LCR antes o después de la intervención quirúrgica principal. Esta decisión depende de la posibilidad de realizar una resección adecuada del tumor para poder volver a abrir los conductos del LCR. Otra emergencia es el *status*, estado epiléptico generalizado. El paciente sufre crisis repetidas de convulsiones sin recuperar la conciencia entre dichos episodios. Se ha estimado que cerca del 10-20% de los pacientes que presentan *status* tienen un tumor cerebral (2,3).

El inicio de los síntomas como una apoplejía se da en cerca del 6% de los pacientes y suele estar relacionada con una *hemorragia intratumoral* (4). Los glioblastomas, oligodendrogliomas y adenomas pituitarios son los tipos tumorales que se presentan con mayor frecuencia con hemorragia. El cuadro clínico es similar al de la hemorragia intracraneal hipertensiva y suele caracterizarse por la aparición repentina de cefalea, hemiparesia, hipertensión sistémica, líquido cefalorraquídeo hemático, estupor y coma.

Rara vez los síntomas iniciales están relacionados con la obstrucción de grandes vasos principales. Esto puede suceder en el caso de un tumor en la base del crá-

neo, como meningiomas y adenomas pituitarios, o en el caso de gliomas hemisféricos con un cuadro clínico de ataques isquémicos transitorios (5,6).

#### TUMORES INTRACRANEALES SECUNDARIOS

El cerebro es un lugar frecuente de invasión metastásica por el cáncer sistémico (7). Se ha estimado que cerca del 20% de los pacientes con cáncer sistémico desarrollan un tumor cerebral metastásico. Este porcentaje aumenta si se analizan series de autopsias. De hecho, la lesión cerebral secundaria permanece a veces clínicamente silente. Por el contrario, el 10-15% de las metástasis craneales se diagnostican antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas del tumor primario.

Si un paciente con una metástasis intracraneal única es tratado adecuadamente con cirugía, radioterapia y quimioterapia, su expectativa de vida puede ser bastante grande, pero, por lo general, fallece a consecuencia de la enfermedad sistémica. Los tumores que producen con mayor frecuencia metástasis cerebral se localizan en pulmón, mama, piel, y tractos gastrointestinal y genitourinario. La presentación clínica de los tumores metastásicos es similar al de los tumores intracraneales, pero el curso de la enfermedad es muy rápido. Cerca del 50% de los pacientes presentan signos de hipertensión intracraneal, incluso aunque, a veces, la masa proliferativa sea muy pequeña (8). Este hecho está relacionado con la presencia de una extensa zona de edema cerebral peritumoral, inducido por el tumor metastásico. El tratamiento con elevadas dosis de corticosteroides puede conseguir una mejora espectacular de los signos y síntomas. En algunas ocasiones, la administración de 4-10 mg. de dexametasona cada 6 horas permite aumentar el nivel de conciencia de un paciente con estupor o revertir una hemiparesia o disfasia.

Los tumores metastásicos se presentan con un inicio súbito de los síntomas, debido a hemorragia con mayor probabilidad que los tumores cerebelosos primarios. El melanoma metastásico y el coriocarcinoma son responsables de la mayoría de los casos clínicos de hemorragia intratumoral (4).

Los pacientes con metástasis intracraneal solitaria que presentaban déficits neurológicos rápidamente progresivos, alteración de la conciencia o signos de hemorragia repentina, son candidatos para la extirpación quirúrgica del tumor. La cirugía está también indicada con intención diagnóstica o en el caso de lesiones que se sabe que son radiorresistentes (9).

Otro tipo de diseminación metastásica en el compartimento intracraneal es la invasión del espacio subaracnoideo o de las membranas durales por pequeños grupos o capas de células neoplásicas. Esta condición se conoce como *carcinomatosis meníngea* y suele observarse en pacientes que sobreviven durante un largo periodo de tiempo con leucemia, linfoma o carcinoma indiferenciado de células pequeñas (10). Constituye una

verdadera emergencia neurológica, dado que la mayoría de los pacientes presentan una disminución del nivel de conciencia, hipertensión intracraneal y afectación de múltiples pares craneales. Este síndrome meníngeo neoplásico es producido por la invasión de las cisternas basales y la afectación de los pares craneales. La obstrucción de la absorción del líquido cefalorraquídeo en la convexidad puede ser responsable de hidrocefalia. Dado que el resultado de la TC podría ser negativo, esta condición debe diferenciarse inmediatamente de la meningitis infecciosa. El examen del LCR revela la presencia de un elevado contenido proteico y un bajo contenido de glucosa, así como pleocitosis linfocítica; las células neoplásicas suelen detectarse mediante centrifugación. El análisis de los marcadores tumorales en el LCR puede revelar la presencia de niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA), -glucuronidasa y gonadotropina coriónica humana (HCG). El tratamiento con altas dosis de corticoides debe iniciarse tras establecer el diagnóstico. La radioterapia holocraneal, si no se ha utilizado previamente, puede dar buenos resultados. Los agentes quimioterapéuticos deben alcanzar la zona de proliferación neoplásica a concentraciones elevadas. Esto se consigue con la administración intratecal del agente por medio de una ventriculostomía subcutánea. De esta forma, el agente alcanza directamente el LCR ventricular y se consigue una buena distribución del mismo en todo el espacio subaracnoideo (13).

#### COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La radioterapia, produce con frecuencia complicaciones neurológicas en el tratamiento de los tumores cerebrales primarios. Puede aparecer un síndrome subagudo o diferido. El síndrome subagudo parece ser consecuencia de una *desmielinización reversible*, se caracteriza por somnolencia y déficits neurológicos focales y suele remitir con corticoides. El síndrome diferido es consecuencia del efecto de la radioterapia en los vasos pequeños. La lesión es irreversible y varía desde una leucoencefalopatía focal o difusa a una verdadera necrosis por radiación. Esta última puede simular, clínicamente y radiológicamente, a una masa tumoral y requerir una extirpación quirúrgica.

La relación entre dosis total, número de fracciones, intervalos de tiempo y desarrollo de encefalopatía ha sido claramente demostrada (14).

La *necrosis diferida por radiación* puede aparecer en pacientes adultos tratados con dosis de unos 5.200 rads utilizando el fraccionamiento convencional (200 rads/fracción en 5 semanas) (15). La administración simultánea de ciertos agentes quimioterápicos puede aumentar el riesgo de que aparezca este efecto secundario.

El tratamiento quimioterápico puede también producir ciertas complicaciones agudas. La administración intrate-

cal de metotrexate puede producir un *síndrome meníngeo agudo* similar a la meningitis infecciosa, mientras que el 5-fluorouracilo y, con menor frecuencia, otros agentes, pueden causar un síndrome cerebeloso agudo que pueda simular una metástasis cerebelosa. Se ha demostrado que el BCNU (solo o combinado con radioterapia) puede producir atrofia cerebral y leucoencefalopatía, especialmente si se administra por vía intraarterial.

#### INDICACIONES DEL TRATAMIENTO

Las emergencias intracraneales en neuro-oncología están relacionadas, principalmente, con los efectos en el cerebro del crecimiento del tumor. La cirugía desempeña un papel principal en el tratamiento de estas emergencias. La extirpación del tumor y la consiguiente descompresión interna, permite controlar los síntomas y signos relacionados con la hipertensión intracraneal, que podrían tener consecuencias fatales (p. ej., herniación cerebral). La cirugía es también imprescindible cuando se produce hemorragia tumoral o hidrocefalia (1,9).

Además de la cirugía, el tratamiento con corticosteroides puede ser muy beneficioso. Los corticosteroides deben administrarse por vía intravenosa y a grandes dosis. La dexametasona y la metilprednisolona, administradas en bolos (10-20 mg en el caso de la dexametasona y 40-80 mg en el caso de la metilprednisolona) pueden conseguir una mejoría espectacular de los trastornos neurológicos en sólo unas cuantas horas. El tratamiento con agentes deshidratantes está también indicado para obtener una rápida reducción de la hipertensión intracraneal producida por un edema peritumoral extenso. Una solución hiperosmótica de manitol (al 20% en 250 cc de glucosado al 5%) disminuye la viscosidad de la sangre y, por consiguiente, aumenta el aporte de oxígeno y el flujo sanguíneo en el cerebro. El tratamiento con ácido etacrínico o furosemida también están indicados.

El status epiléptico convulsivo generalizado debe manejarse agresivamente para reducir su elevada tasa de mortalidad (5-20%). En caso indicado, deberá facilitarse al paciente el soporte respiratorio y cardiovascular necesario. El diazepam (10 mg iv) o el lorazepam (4 mg iv) suelen utilizarse como tratamiento inicial, debido a que cruzan con rapidez la barrera hematoencefálica. Si las convulsiones no se controlan al cabo de 15 minutos, debe administrarse una dosis repetida. Si no se consiguen controlar las convulsiones, se puede recurrir a un goteo intravenoso de diazepam (40 ml/hora de una solución de 100 mg de diazepam en 500 ml de glucosado al 5%) (16). Los anticonvulsivantes de acción prolongada, como la fenitoína, se administran por vía oral como tratamiento de mantenimiento.

En conclusión, las urgencias intracraneales en neuro-oncología requieren un tratamiento quirúrgico y médico inmediato y, a veces, agresivo. Una vez superada la

situación de emergencia, el pronóstico del paciente depende, en gran medida, de la rapidez y eficacia del tratamiento y la evaluación de los resultados se basa en los hallazgos de la tomografía computerizada y la resonancia magnética nuclear, además de un exhaustivo examen clínico.

CORRESPONDENCIA:

G. Butti  
Departamento de Cirugía-Neurocirugía  
Universidad de Pavia  
Pavia (Italia)

BIBLIOGRAFÍA

1. Salzman M. Supratentorial gliomas: clinical features and surgical therapy. In: RH Wilkins, SS Reganchar, eds. Neurosurgery. New York: McGrawHill 1985; 579-90.
2. Aminoff MJ, Simon PP. Status epilepticus: causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med* 1980; 69: 657-66.
3. Janz D. Etiology of convulsive status epilepticus. In: AV Delgado-Escueta, CG Wasterlain, DM Reiman, RJ Porter, eds. *Advances in Neurology: status epilepticus*. New York: Raven Press 1983; 34: 47-54.
4. Mandaybur TI. Intracranial hemorrhage caused by metastatic tumors. *Neurology* 1977; 27: 650-5.
5. Spallone A. Occlusion of the internal carotid artery by intracranial tumors. *Surg Neurol* 1981; 15: 51-7.
6. Ross RT. Transient tumor attacks. *Arch Neurol* 1983; 10: 633-6.
7. Patchell RA, Posner JB. Neurologic complications of systemic cancer. *Neurol Clin* 1985; 3: 729-50.
8. Gagliardi EM, Mercuri S. Single metastases in the brain: late results in 825 cases. *Acta Neurochir* 1983; 68: 253-62.
9. White KT, Eleming TR, Laws ER. Single metastasis to the brain. Surgical treatment in 122 consecutive patients. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 424-8.
10. Bramlet D, Giliberti J, Bender J. Meningeal carcinomatosis. Case report and review of the literature. *Neurology* 1976; 26: 287-90.
11. Klee GG, Tallman RD, Goellner JR, et al. Elevation of carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid among patients with meningeal carcinomatosis. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 9-13.
12. Schold SC, Wasserstrom WR, Fleisher M, et al. Cerebrospinal fluid biochemical markers of central nervous system metastases. *Ann Neurol* 1980; 8: 597-604.
13. Kaplan RS, Wlernik PH. Neurotoxicity of antineoplastic drugs. *Semin Oncol* 1982; 9: 103-30.
14. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1215-28.
15. Marks JE, Baglan RJ, Prasad SC, et al. Cerebral radionecrosis: incidence and risk in relation to the dose, time, fractionation, and volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 243-52.
16. Delgado-Escueta AV, Wasterlain CG, Trieman DM, et al. Management of status epilepticus. *N Engl J Med* 1982; 306: 1337-40.

# Derrames neoplásicos

V. ALBEROLA, O. JUAN

*Servicio de Oncología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia*

## INTRODUCCIÓN

La colección de líquidos en las cavidades pleural y pericárdica es un fenómeno común en la clínica oncológica. Estos derrames son frecuentemente sintomáticos y en el caso del derrame pleural puede ser la primera manifestación del cáncer. Aunque siempre son la expresión de una enfermedad avanzada, y por tanto de mal pronóstico, plantean la necesidad de un diagnóstico rápido y en ocasiones de una intervención terapéutica urgente. El drenaje externo del derrame y estudio del líquido permite casi siempre el diagnóstico de malignidad y alivia temporalmente los síntomas. El tratamiento definitivo es a menudo complejo y puede requerir la intervención del cardiólogo, cirujano torácico y oncólogo clínico.

## DERRAMES PLEURALES

### FISIOPATOLOGÍA

Debido a la peculiar anatomía de la pleura y al gradiente de presión del espacio pleural existe una constante y lenta formación y reabsorción de líquido, permaneciendo en la cavidad unos 10 a 40 ml de filtrado plasmático hipoproteínémico. La mayor parte del líquido pleural se origina en el lecho capilar de la pleura parietal, estimándose entre 5 y 10 litros la producción diaria. Su reabsorción se lleva a cabo por los capilares venosos subpleurales y en menor grado por los linfáticos pleurales. Su acúmulo en condiciones patológicas es la consecuencia de un exceso de producción, disminución de aclaramiento y/o bloqueo de las vías de drenaje.

Los fenómenos que condicionan un incremento en la formación del líquido son: aumento de la presión hidrostática de la microcirculación; descenso de la presión oncótica, hiperpermeabilidad vascular, descenso de la presión en el espacio pleural y en ocasiones paso del líquido de la cavidad peritoneal. Por el contrario, la hipertensión venosa sistémica disminuye el aclaramiento al igual que ocurre en el bloqueo linfático por invasión tumoral (1,2).

El derrame pleural maligno, definido por la presencia de células tumorales en el líquido o tejido pleural, es la consecuencia de distintos factores relacionados con el cáncer. Los tumores parenquimatosos pulmonares al liberar células o metastatizar en la pleura visceral alteran el flujo normal de reabsorción desde la superficie parietal a la visceral. Se produce un aumento de permeabilidad vascular debido a la inflamación o a la disrupción endotelial por las metástasis pleurales que a su vez pueden obstruir el drenaje linfático (3). Adicionalmente, la existencia de factores añadidos no directamente relacionados con la invasión tumoral pleural (Tabla I) contribuyen o exacerban el proceso de retención de líquidos (4).

### ETIOLOGÍA

Casi todas las formas de cáncer pueden producir derrame pleural. En la revisión de Hausheer and Yarbrow (5) los tumores responsables en dos tercios de los pacientes fueron cáncer de pulmón (35%), de mama (23%) y adenocarcinoma de primario desconocido (12%). Le seguía en frecuencia el linfoma (10%). Cerca del 50% de pacientes con cáncer de mama y pulmón desarrollan derrame pleural en algún momento de su evolución.

TABLA I  
FACTORES QUE CONTRIBUYEN AL DESARROLLO  
DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

Invasión de ganglios mediastínicos por el tumor
Neumonía obstructiva
Radioterapia previa sobre tumor/mediastino
Coexistencia de derrame/constricción cardiaca
Ascitis
Insuficiencia cardiaca congestiva
Insuficiencia renal
Hipoalbuminemia
Embolismo pulmonar
Coexistencia de enfermedades reumáticas (serosistis)

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

El 80-85% de pacientes con derrame pleural maligno son sintomáticos en el momento del diagnóstico. La disnea, tos y dolor torácico suelen ser las manifestaciones clínicas de comienzo. Su intensidad es muy variable. En tumores evolucionados no suelen faltar síntomas generales: anorexia, astenia y pérdida de peso. El examen físico revela taquipnea, reducción de la expansión torácica, atenuación de los ruidos respiratorios con matidez a la percusión y disminución del frémito (6).

La radiografía simple postero-anterior y lateral de tórax es capaz de detectar cantidades de líquido entre 175 y 200 ml (7). La posición en decúbito lateral facilita la visualización del derrame libre y permite guiar la punción diagnóstica. En los derrames masivos (más de 1.500 ml) la ausencia de desplazamiento mediastínico sugiere atelectasia por obstrucción tumoral bronquial.

La ultrasonografía tiene su indicación en el diagnóstico de derrames encapsulados y engrosamiento pleural (mesotelioma). Es válida como guía para la punción dirigida. El interés de la TC se centra en el estudio de extensión tumoral intratorácica (mediastino, nódulos parenquimatosos) tras el diagnóstico de derrame pleural por toracocentesis.

La toracocentesis es el procedimiento diagnóstico de elección en la evaluación inicial del derrame pleural. Una citología positiva es diagnóstica en el 50% de derrames malignos en ausencia de diagnóstico previo de cáncer. La punción repetida eleva el porcentaje diagnóstico al 65% (8-11). La biopsia pleural con aguja de Adams o Cope eleva el porcentaje de positividad a 80-90% (12).

En el diagnóstico citológico la distinción entre células reactivas mesoteliales y células malignas puede constituir un serio problema. Los estudios morfométricos, aparte de su complejidad, no son útiles por cuanto se solapan los resultados. Mayor interés tiene el estudio de marcadores de determinantes antigénicos celulares. Se suele utilizar un panel de anticuerpos monoclonales (anti-CEA, glicoproteína 72, Leu M1, vimentina y antígeno epitelial de membrana). El marcador más válido de

células de carcinoma es el antígeno epitelial, mientras que la vimentina identifica células reactivas mesoteliales (13-15). La presencia de aneuploidia detectada en la citometría de flujo es un dato más a favor de la naturaleza neoplásica de las células del líquido pleural (16).

El análisis bioquímico del derrame pleural orienta el diagnóstico de malignidad. El derrame neoplásico es habitualmente un exudado con contenido proteico superior a 3 g/dl, relación proteínas en líquido/suero >0,5 y LDH pleural/sérica >0,6. Un pH inferior a 7,3 en ausencia de infección sugiere la naturaleza maligna del derrame sobre todo si se asocia a una glucosa <60 mg/dl (17). La elevación de amilasa, en relación a la mayoría de las veces con pancreatitis o rotura de esófago, no descarta la naturaleza tumoral del derrame (18).

Con la intención de mejorar el diagnóstico de malignidad del derrame pleural en ausencia de citología positiva se ha propuesto la determinación en el líquido de distintos marcadores tumorales. En distintos estudios el CEA ha mostrado una sensibilidad alrededor del 65% aunque su especificidad es menor por cuanto se detectan valores superiores a 10 ng/ml en derrames benignos como empiema, tuberculosis, pancreatitis y cirrosis. No hay acuerdo sobre el umbral de elevación del CEA en caso de derrame maligno aunque en el adenocarcinoma los valores suelen estar siempre por encima de 20. Cuando se compara con la citoqueratina CYFRA-21 se observa una mayor sensibilidad de esta última en el mesotelioma (19). Algunos autores han estudiado una combinación de marcadores como el CEA, carbohidratos CA 15-3, 19-9 y 72-4, citoqueratina 19 (CYFRA 21-1), enolasa neuronal específica (NSE) y antígeno de células escamosas (SCC) con una especificidad en el diagnóstico de malignidad del 99%. La combinación óptima por su capacidad de discriminación es: CEA+CA15-3+CYFRA+NSE. La asociación CYFRA+NSE+SCC es capaz de discriminar el adenocarcinoma del carcinoma microcítico (20). Recientemente se ha señalado que el factor de crecimiento vascular (VEGF) se encuentra elevado en el 45-95% de derrames malignos siendo un factor de mal pronóstico que está implicado en la génesis del exudado (21).

En casos excepcionales de diagnóstico dificultoso los estudios citogenéticos pueden ayudar al detectar reordenamiento o deleciones cromosómicas y en algunos casos diferenciar el carcinoma del mesotelioma en su forma epitelial (22).

A pesar de la aportación de los estudios de laboratorio la toracoscopia es la técnica más segura para confirmar la naturaleza tumoral de un derrame cuando la citología ha sido negativa. Permite el diagnóstico en el 94-97% de los casos (23,24).

La tabla II resume las características diagnósticas del derrame pleural maligno.

#### TRATAMIENTO

El tratamiento debe tener presente el pronóstico de los distintos tumores con supervivencias que llegan a los

TABLA II

## CARACTERÍSTICAS DEL DERRAME PLEURAL MALIGNO

Tumores más frecuentes
Carcinoma de pulmón
Cáncer de mama
Adenocarcinoma de primario desconocido
Linfoma/leucemia
Ovario
Hallazgos clínicos
Asintomático (menos del 20%)
Tos
Disnea
Dolor torácico
Malestar general
Hallazgos radiográficos
Opacificación hemitórax
Fijación o desplazamiento mediastínico
Interés del TAC: nódulos pulmonares, valoración de mediastino
Análisis del líquido pleural
Presencia de células malignas
Aneuploidía (citometría de flujo)
Líquido con caracteres de exudado
Elevación de CEA, CYFRA 21, CA-15-3 o NSE

15 meses en aquéllos que se benefician de una terapia sistémica (mama, ovario), frente a 4-6 meses en caso de tumores con limitada respuesta a la quimioterapia (pulmón, adenocarcinoma de primario desconocido).

La toraconcentesis es efectiva en el control de la sintomatología aunque el derrame puede reproducirse en pocos días (4,5). Se estima una recurrencia a los 30 días del 98% (25). Para evitarla se han utilizado diferentes técnicas que tienen en común la introducción de sustancias esclerosantes en la cavidad pleural.

En la tabla III se recogen los resultados de diferentes técnicas referidos al porcentaje de control al mes del derramen pleural (3).

Cualquiera que sea la técnica utilizada la escleroterapia tiene sus limitaciones que son: obstrucción bronquial, atelectasia y engrosamiento pleural. El índice de fracasos es importante cuando el pH y la glucosa del líquido pleural son bajos. Sin embargo, algunos autores han señalado que la pleurodesis con talco puede ser efectiva aún con pH bajo. Aelony y cols. (26) consiguen una pleurodesis eficaz en 22 de 25 pacientes (88%) con pH en líquido pleural inferior a 7,30 mediante la introducción de talco con visión toracoscópica.

La tetraciclina suele recomendarse como agente de elección para la pleurodesis química. Su eficacia en diferentes estudios se estima entre el 70-100%, aunque la definición de respuesta es variable lo que dificulta el análisis de los resultados (27). Se admite que el efecto esclerosante está ligado a la acidificación del medio

TABLA III

## EFICACIA DE DISTINTAS MODALIDADES DE ESCLEROTERAPIA

<i>Técnica</i>	<i>% (límites) de control al mes</i>
Tubo drenaje	18 (0-26)
Tetraciclinas	70 (0-75)
Doxiciclina	75
Bleomicina	84 (63-85)
Radioterapia	80 (67-100)
Talco	95 (72-100)

aunque se sugiere la posibilidad de una acción citostática en relación con la descomposición del fármaco (28). Como ventajas de la tetraciclina se señalan la ausencia de mielosupresión y escasos efectos secundarios (fiebre, dolor torácico). Con todo en un estudio aleatorizado frente a talco este último consigue un mayor porcentaje de esclerosis durables (29).

La bleomicina alcanza un índice de respuestas algo inferior aunque es tan segura como las tetraciclinas (30). Sin embargo en dos estudios aleatorizados frente a talco el control es inferior para la bleomicina (66-69% frente a 90-100%) (31,32).

Aunque no hay suficientes estudios aleatorizados que permitan definir la mejor técnica esclerosante parece que el talco ofrece mejores resultados sin aumentar el coste. Las controversias se centran respecto a la vía de aplicación. La mayor experiencia se tiene con la insuflación intraoperatoria o mediante toracoscopia. No obstante Webb consigue esclerosis efectivas (85-100%) mediante la aplicación a través del catéter de toracocentesis (33).

En algunos pacientes el derrame pleural está encapsulado haciendo dificultoso o imposible el drenaje con toracocentesis y por tanto el tratamiento esclerosante. Davies y cols. (34) han demostrado en una pequeña serie de pacientes el beneficio de la inyección intrapleural de estreptokinasa que logra mejorar el drenaje pleural y aliviar los síntomas.

## PLEURECTOMÍA

La pleurectomía, al igual que la derivación pleuroperitoneal son medidas que tienen su indicación cuando fracasan los otros métodos y el estado del paciente hace prever una expectativa larga de supervivencia. En caso de inadecuada expansión pulmonar, cualquiera que sea su causa, la pleurectomía es la técnica indicada. Su eficacia en algunas series llega al 100% con un índice de mortalidad inferior al 10% (35).

## DERRAME PERICÁRDICO

Aunque el derrame pericárdico maligno es menos frecuente que el derrame pleural a menudo es más grave y

requiere intervención urgente. En la mitad de los casos de taponamiento cardiaco la causa es un derrame tumoral.

Si bien las metástasis pericárdicas de tumores sólidos y leucemias se consideran raras, la autopsia de pacientes con cáncer revela afectación del corazón en el 10% de los casos. Puede decirse que más de la mitad evolucionan asintomáticas, un tercio presenta síntomas atribuibles al derrame y un 15% desarrolla un taponamiento cardiaco.

Los tumores con mayor incidencia de derrame pericárdico son: pulmón, mama, linfoma, melanoma y carcinoma de origen gastrointestinal (36) (Tabla IV).

TABLA IV

FRECUENCIA RELATIVA DE TUMORES EN 789 PACIENTES CON METÁSTASIS PERICÁRDICAS

<i>Tumores primarios</i>	<i>(%) de casos</i>
Pulmón	36,5
Mama	22,3
Leucemias/linfoma	17,2
Sarcomas	3,5
Melanoma	2,7
Estómago	2,0
Carcinoma primario desconocido	2,0
Renal	1,9
Ginecológico	1,6
Cabeza y cuello	1,4
Colorrectal	1,1
Otros	7,6

Pres OW, Livingston R. 1987.

#### FISIOPATOLOGÍA

El derrame pericárdico maligno responde a una excesiva producción de exudado por el endotelio lesionado y a una disminución de la capacidad de reabsorción por obstrucción del drenaje linfático o venoso. El líquido acumulado altera la presión intrapericárdica y, dependiendo del volumen, compliance cardiaca, masa y función ventricular, puede ocasionar síntomas y desarrollar un síndrome de taponamiento cardiaco. Este último viene definido como "la fase de descompensación de la función cardiaca como consecuencia de un aumento no controlado de la presión intrapericárdica".

#### FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

El paciente con derrame sintomático suele presentar disnea, tos, dolor torácico, palpitations, debilidad y mareo. La exploración física puede descubrir taquicardia, distensión venosa yugular, roce pericárdico, arritmias, cianosis y hepatomegalia de estasis. En ocasiones los síntomas son más dramáticos y responden a un síndrome de taponamiento grave: síncope o hipotensión con signos manifiestos de *shok*.

Cuando los síntomas son poco intensos su origen puede pasar desapercibido y pueden atribuirse erróneamente al proceso tumoral o insuficiencia cardiaca. Hay que insistir en la búsqueda de los signos clásicos de enfermedad pericárdica como el pulso paradójico, roce pericárdico, signos de Kussmaul y Ewart, aunque muchas veces están ausentes.

#### DIAGNÓSTICO

El ensanchamiento de la silueta cardiaca con pérdida de su contorno normal y campos pulmonares claros en la radiografía postero-anterior de tórax sugieren la existencia de un derrame pericárdico. Estos cambios sólo se observan con contenido líquido superior a 200 ml.

El ECG es normal o exhibe cambios inespecíficos de ST y T y bajo voltaje de QRS; de mayor interés es la alternancia eléctrica de la onda P y del complejo QRS, muy típico del taponamiento aunque está presente en pocas ocasiones.

La ecocardiografía transtorácica es la técnica estándar en el diagnóstico, cuantificación del derrame y control evolutivo. Si se complementa con la eco transefósagica permite visualizar todo el espacio pericárdico. La ecocardiografía informa sobre la cualidad del líquido (homogéneo o heterogéneo), presencia de masa tumoral, lobulaciones y localización del derrame. Adicionalmente informa sobre la función ventricular y auricular, cambios inspiratorios en la dinámica cardiaca y reducción del flujo. Con todo el cateterismo cardiaco derecho sigue siendo la técnica definitiva del diagnóstico de taponamiento al poner de manifiesto una ausencia de gradiente de presión diastólica en todas las cavidades cardiacas.

La TC y RNM pueden ser de utilidad en la valoración de las formas complicadas, definición del engrosamiento pericárdico y delimitación de masas intra o paracardiacas (37).

El líquido pericárdico obtenido por punción puede ser hemorrágico o seroso. Sólo la citología es diagnóstica de malignidad y es positiva en alrededor del 80% de casos. Los falsos negativos obedecen casi siempre a leucemias y linfomas. Recientemente se ha sugerido que combinando la determinación en el líquido del CEA y la adenosin deaminasa puede orientarse el diagnóstico del derrame hacia inflamación o tumor (38). En algunos pacientes sólo la biopsia abierta mediante abordaje subxifoideo permite confirmar el diagnóstico (3).

#### TRATAMIENTO

El diagnóstico de derrame pericárdico sintomático es una indicación de drenaje y la pericardiocentesis con anestesia local es el mejor tratamiento del taponamiento cardiaco (39). Sin embargo, dado que habitualmente no hay un tratamiento activo sobre la enfermedad tumoral

causal, la reacumulación del líquido es la regla lo que obliga a utilizar técnicas para un control sintomático prolongado. Son varias las técnicas empleadas con resultados diferentes (Tabla V).

TABLA V

EFICACIA DE DISTINTOS MÉTODOS EN EL CONTROL DEL DERRAME PERICÁRDICO MALIGNO

<i>Técnica</i>	<i>Control de eficacia a 3 meses (%)</i>
Pericardiocentesis	10
Pericardiocentesis con esclerosis	75
Ventana subxifoidea	86
Toracoscopia con ventana	95
Toracotomía con ventana	90
Ventana pleuro-peritoneal	90

La esclerosis se consigue con la introducción intracavitaria de diversas sustancias (bleomicina, tetraciclina, cisplatino). La tetraciclina se considera el fármaco de elección. Controla el derrame en el 75-80% de casos con 2-3 instilaciones (500-1.000 mg/día) y un tiempo de permanencia media del catéter de 6-9 días (40,41). Imamura (42) ha utilizado con buenos resultados y perfecta tolerancia una sustancia biológica (OK-432) con efecto inmunomodulador por vía intrapericárdica.

El drenaje quirúrgico subxifoideo se ha convertido en el tratamiento de elección para la mayoría de derrames (43). La ventana pericárdica subxifoidea controla el derrame en cerca del 90% de los pacientes. Los fracasos están casi siempre en relación con resección insuficiente de serosa por lo que se aconsejan pericardiotomías amplias de al menos 5 x 5 cm. La ventana pleuropericárdica por toracotomía anterior es eficaz en prácticamente todos los pacientes pero supone un acto quirúrgico mayor que requiere anestesia general con una mortalidad cercana al 10%. Pericardiectomías totales o subtotales sólo tienen su indicación en caso de fracaso de la ventana pericárdica.

#### ASCITIS MALIGNA

La aparición de un derrame peritoneal en el curso evolutivo de un paciente con cáncer no es infrecuente y constituye un factor de muy mal pronóstico, con una supervivencia media de 8-10 semanas, excepción hecha de la ascitis por cáncer de ovario o linfomas.

La ascitis maligna supone el acúmulo de líquido en la cavidad peritoneal asociado a un tumor extendido o localizado en abdomen o pelvis y en ausencia de cirrosis hepática (44). Si bien la mayoría de las veces traduce una carcinomatosis peritoneal hay otras causas de ascitis malignas (Tabla VI).

TABLA VI

SUBTIPOS Y PREVALENCIA DE ASCITIS MALIGNA

<i>Subtipos</i>	<i>Prevalencia (%)</i>
Carcinomatosis peritoneal	53,3
Metástasis hepáticas masivas	13,3
Carcinomatosis peritoneal (asociada a metástasis hepáticas)	14,3
Hepatocarcinoma (asociado a cirrosis)	13,3
Ascitis quilosa	6,7

#### PRESENTACIÓN Y DIAGNÓSTICO

El aumento del perímetro abdominal acompañado de distensión, saciedad, digestiones pesadas y dificultad respiratoria son los síntomas con los que suele expresarse la retención de líquidos en la cavidad peritoneal. La matidez en los flancos que cambia con la posición es el signo más importante de la exploración clínica, que en algunos casos puede recoger otros datos de interés: adenopatía supraclavicular izquierda (Virchow), nódulos umbilicales y circulación colateral tipo cava inferior.

La técnica diagnóstica más importante es la paracentesis y estudio del líquido ascítico. La citología es positiva en algo más de la mitad de los casos (44). Ninguno de los hallazgos en el estudio bioquímico es específico de tumor. La elevación de CEA por encima de 20 ng/ml sugiere metástasis por adenocarcinoma.

Los tumores que con más frecuencia se acompañan de ascitis maligna son los de ovario y útero en la mujer y estómago y colorrectal en el hombre. Sólo en el 10% de los casos no se encuentra el primario (45).

#### TRATAMIENTO

Es importante identificar la ascitis maligna del carcinoma de ovario extremando las técnicas diagnósticas por cuanto es posible obtener la remisión completa con poliquimioterapia y, en un pequeño porcentaje de pacientes, supervivencias por encima de 5 años (46). En el resto de tumores, excluidos los linfomas, el tratamiento es sólo paliativo. La corta supervivencia obliga a valorar cuidadosamente la actitud terapéutica que en modo alguno justifica largas hospitalizaciones que deterioran la calidad de vida.

La paracentesis repetida constituye la indicación mayor para el alivio de síntomas. La ascitis maligna, con un gradiente bajo de albúmina plasmática/albúmina del líquido y en donde la retención de sodio no es un mecanismo patogénico importante, se beneficia poco de la dieta y los diuréticos, aunque se hayan señalado algunos resultados con espironolactonas a altas dosis (150-450 mg/día) (47). Al igual que en los derrames pleurales se han intentado tratamientos esclerosantes con bleomicina, melfalán, OK-432 con resultados dispares (48).

Las técnicas de reinfusión de líquido ascítico al espacio intravascular (Shunts peritoneovenosos) apenas tienen indicación en estos pacientes por su mal pronóstico y limitada supervivencia. Con todo en alguna serie de pacientes seleccionados y tratados con esta técnica se ha logrado un control sintomático aceptable (49).

## CORRESPONDENCIA:

V. Alberola  
Servicio de Oncología  
Hospital Arnau de Vilanova  
C/ San Clemente, 26  
46015 Valencia

## BIBLIOGRAFÍA

- Sahn SA. Physiology and pathophysiology of the normal and diseased pleura. En: Simmonds DH Ed. Current Pulmonology. Chicago: Year Book medical Publishers, 1990.
- Antony VB. 25% of patients are asymptomatic when pleural effusions develop in cancer patients. *J Respir Dis* 1987; 8: 11-9.
- DeCamp MM, Mentzer SJ, Swanson SJ, et al. Malignant effusive disease of the pleura and pericardium. *Chest* 1997; 112: 291-29.
- Ruckdeschel JC. Management of malignant pleural effusion: An overview. *Semin Oncol* 1998; 5: 24-8.
- Hausheer FH, Yarbrow JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol* 1985; 12: 54-75.
- Smyrniotis NA, Jederlinic PJ, Irwin RS. Pleural effusion in an asymptomatic patient. *Chest* 1990; 97: 192-6.
- Woodring JH. Recognition of pleural effusion on supine radiographs: how much fluid is required? *AJR* 1984; 142: 59-64.
- Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasms involving the pleura. *Chest* 1975; 67: 536-9.
- Sears D, Hadju SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasm in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol* 1987; 31: 85-92.
- Johnston WW. The malignant pleural effusion: A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-11.
- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. An analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695-702.
- Wilkemmann M, Pfitzer P. Blind pleural biopsy in combination with cytology of pleural effusions. *Acta Cytol* 1981; 25: 373-6.
- Gavin FM, Sutton J, Clayden AD, et al. Morphometric differences between cytologically benign and malignant serous effusions. *Acta Cytol* 1988; 32-2: 175-82.
- Tickman RJ, Cohen C, Varma VA, et al. Distinction between carcinoma cells and mesothelial cells in serous effusions. Usefulness of immunohistochemistry. *Acta Cytol* 1990; 34-4: 491-6.
- Linari A, Bussolati G. Evaluation of impact of immunocytochemical techniques in cytological diagnosis of neoplastic effusions. *J Clin Pathol* 1989; 42: 1184-9.
- Sinton EB, Carver RK, Morgen DL, et al. Prospective study of concurrent ploidy analysis and routine cytopathology in body cavity fluids. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114-2: 188-94.
- Rodríguez-Panadeiro F, López Mejías J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 663-7.
- Kramer MR, Saldan MJ, Cepero J, et al. High amylase levels in neoplasia-related pleural effusion. *Ann Intern Med* 1989; 110: 567-9.
- Salama G, Miédougé M, Rouzaud P, et al. Evaluation of pleural CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in the malignant pleural effusions. *Brit J Cancer* 1998; 77: 472-6.
- Miédougé M, Rouzaud P, Salama G, et al. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Brit J Cancer* 1999; 81: 1059-65.
- Kraft A, Weindel K, Ochs A, et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer* 1999; 85: 178-87.
- Dewal G, Dines DE, Weiland LH, et al. Usefulness of chromosome examination in the diagnosis of malignant pleural effusions. *N Engl J Med* 1976; 295: 1494-500.
- Boutin C, Viallat JR, Cargnino P, et al. Thoracoscopic lung biopsy. Experimental and clinical preliminary study. *Chest* 1982; 82: 44-8.
- Cantó A. Thoracoscopie: resultados dans les cancers de la plèvre. *Poumon Coeur* 1981; 37: 235-9.
- Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer* 1974; 33: 916-32.
- Aelony Y, King RR, Boutin C. Thoracoscopic talc poudrage in malignant pleural effusions. Effective pleurodesis despite low pleural pH. *Chest* 1998; 113: 1007-12.
- Gravelyn TM, Michelson MK, Gross BH, et al. Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions. A 10-years retrospective study. *Cancer* 1987; 59: 1973-7.
- Sauter CH, Cogoli M. Tetracycline in the treatment of malignant pleural effusions: evidence for a cytostatic action of the decomposed drug. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23-2: 973-7.
- Fentiman FS, Ruben RD, Hayward JL. A comparison of intracavitary talc and tetracycline for control of pleural effusions secondary to breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1079-81.
- Ostrowski MJ, Halsall GM. Intracavitary bleomycin in the management of malignant effusions: A multicenter study. *Cancer Treat Rep* 1982; 66-11: 1903-7.
- Zimmer PW, Hill M, Casey K, et al. Prospective randomized trial of talc slurry vs bleomycin in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 1997; 112: 430-4.
- Hamed H, Fentiman IS, Chaudary MA, et al. Comparison of intracavitary bleomycin and talc for control of pleural effusions secondary to carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1989; 76: 1266-7.
- Weeb WR, Ozman V, Moulder PV, et al. Iodized talc pleurodesis for treatment of pleural effusions. *Cardiovasc Surg* 1992; 103: 881-6.
- Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, et al. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions. *Chest* 1999; 115: 729-33.
- Martini N, Bains MS, Beattie EJ Jr. Indications for pleurectomy in malignant effusion. *Cancer* 1975; 35: 734-9.
- Press OW, Livingston R. Management of malignant pericardial effusion and tamponade. *JAMA* 1987; 257: 1088-92.
- Barakos JA, Brown JJ, Higgins GHB. Imaging of secondary cardiac and paracardiac lesions. *Am J Radiol* 1989; 153: 47-50.
- Koh KK, In HH, Lee KH, et al. New scoring system using tumor markers in diagnosing patients with moderate pericardial effusions. *Int J Cardiol* 1997; 61-1: 5-13.
- Celermajer D, Boyer M, Bailey, et al. Pericardiocentesis for symptomatic malignant pericardial effusions: A study of 36 patients. *Med J Aust* 1991; 154: 19-22.
- Davis S, Rambotti P, Grignani F. Intrapericardial tetracycline sclerosis in the treatment of malignant pericardial effusion: An analysis of thirty-three cases. *J Clin Oncol* 1984; 2: 231-6.

41. Shepherd FA, Morgan C, Ewans WK, et al. Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. *Am J Cardiol* 1987; 1161-6.
42. Imamura T, Tamura K, Takenaga M, et al. Intrapericardial OK-432 for the management of malignant pericardial effusion. *Cancer* 1991; 68: 259-63.
43. Palatianos GM, Thurer RJ, Pompeo MK, et al. Clinical experience with subxiphoid drainage of pericardial effusions. *Ann Thorac. Surg* 1989; 48: 381-5.
44. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR, et al. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascitis. *Hepatology* 8; 5: 1104-9.
45. Ringenberg QS, Doll DC, Loy TS, et al. Malignant ascitis of known origin. *Cancer* 1989; 64: 753-5.
46. Ozols RF, Young RC. Chemotherapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1984; 11: 251-63.
47. Greenway B, Johnson PJ, Williams R. Control of malignant ascitis with spironolotone. *Br J Surg* 1982; 69: 441-4.
48. Howell SB, Pfeifle CE, Olshen RA. Intraperitoneal chemotherapy with melphalan. *Ann Intern Med* 1984; 101: 14-9.
49. Edney JA, Hill A, Armstrong D. Peritoneovenous shunts palliate malignant ascitis. *Am J Surg* 1989; 158: 598-61.