

7/230/94

FALLA RESPIRATORIA EN EL PACIENTE ONCOLOGICO  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Autor Hernán Carranza Isaza  
Residente IV Oncología Clínica

Asesor Fernando Rivera Mantilla  
Jefe Unidad de Cuidado Intensivo  
Instituto Nacional de Cancerología

TRABAJO DE INVESTIGACION PARA OPTAR AL  
TITULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA CLINICA  
DE EL DR HERNAN CARRANZA ISAZA

ONCOLOGIA CLINICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
Bogotá Agosto 1994

## PLAN DE TEMAS

### INTRODUCCION

1. DEFINICION DEL PROBLEMA
2. JUSTIFICACION
3. OBJETIVOS
  - 3.1 General
  - 3.1 Específicos
4. MARCO TEORICO
  - 4.1 SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA DEL ADULTO
    - 4.1.1 Generalidades
    - 4.1.2 Fisiopatologia
    - 4.1.3 Aspectos Radiológicos
    - 4.1.4 Tratamiento
  - 4.2 MEDICAMENTOS QUE INDUCEN DAÑO PULMONAR
    - 4.2.1 Bleomicina
      - 4.2.1.1 Presentación Clínica
      - 4.2.1.2 Exámenes Paraclínicos.
    - 4.2.2 Metotrexate.
      - 4.2.2.1 Presentación Clínica
      - 4.2.2.2 Fisiopatologia
      - 4.2.2.3 Exámenes Paraclínicos
    - 4.2.3 Otros Medicamentos
    - 4.2.4 Radioterapia
  - 4.3 INFECCION
    - 4.3.1 Bacterias
    - 4.3.2 Hongos
    - 4.3.3 Otros gérmenes
  - 4.4 COMPLICACIONES DE ORIGEN HEMATOLOGICO
    - 4.4.1 Hemorragia pulmonar
    - 4.4.2 Leucoestasis pulmonar
  - 4.5 TRANSTORNOS NEUROMUSCULARES
    - 4.5.1 Hipoventilación central

- 4.5.2 Parálisis de diafragma
- 4.5.3 Síndromes paraneoplásicos

- 5. DISEÑO METODOLÓGICO
- 5.1 Tipo de estudio
- 5.2 Población
- 5.3 Criterios de inclusión
- 5.4 Variables
- 5.5 Análisis de los datos

6. RESULTADOS Y ANÁLISIS

7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

## RESUMEN

Algunas causas de falla respiratoria en pacientes oncológicos son similares a los observados en la población general como SDRA o neumonia, Otras causas sin embargo están relacionadas con la presencia del cáncer como la toxicidad por medicamentos, infección pulmonar por gérmenes oportunistas, hemorragia alveolar, leucoestasis pulmonar etc.

**Métodos:** Se revisaron las historias clínicas de los pacientes admitidos a la unidad de cuidado intensivo del instituto nacional de cancerología durante el período comprendido entre 1 enero 1992 y 1 enero 1993 haciendo énfasis en los diagnósticos médicos y oncológicos, las indicaciones por las cuales fue necesario llevar a ventilación mecánica, los parámetros empleados, la evolución y la condición a salir.

**Resultados:** 37 Pacientes ingresaron a la unidad de cuidado intensivo para soporte ventilatorio, los diagnósticos oncológicos más reportados fueron leucemia aguda (23.3%) y linfoma (21.6%) y las causas más frecuentes de falla respiratoria fueron sepsis (37%) y hemorragia alveolar (10.8%). La PaO<sub>2</sub>/FI<sub>O</sub><sub>2</sub> menor de 150 evaluada al momento del egreso se correlacionó con mayor mortalidad con un valor de p<0.04. De los pacientes analizados se encontró una mortalidad global de 81%, de los cuales el 53% fallecieron por falla multiorgánica

**Conclusiones** El paciente oncológico tiene una serie de condiciones especiales que hacen que la falla respiratoria tenga un pronóstico menos favorable

**Palabras claves** <C8> Insuficiencia respiratoria

<C4> ~~Cáncer~~ NEOPLASMAS.

<C21> Síndrome de dificultad respiratoria

<C4> ~~Síndrome paraneoplásico~~ SÍNDROMES PARANEÓPLÁSICOS

<E2> Quimioterapia

### SUMMARY

**Background:** Some causes of the respiratory failure in oncologic patients are similar to those observed in the general population such as SDRA or pneumonia. Other causes, however, are related to the presence of cancer such as the toxicity by medications, lung infection by opportunistic germs, alveolar hemorrhage, lung leucostasis, etc.

**Methods:** Clinical records of the patients admitted to the intensive care unit of the Instituto Nacional de Cancerologia during the period between January 1, 1992 and January 1 1993, were checked with an emphasis in medical and oncological diagnose, the reasons why it had been necessary to tke them to a mechanical ventilation, the parameters used, the evolution and the condition upon leaving.

**Results:** 37 patients were admitted to the intensive care unit for respiratory support. The most reported oncological diagnose were acute leukemia (23.3%), and lymphoma (21.6%), and the most frequent causes of respiratory failure were sepsis (37%), and alveolar hemorrhage (10.8%). The less than 150 PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> evaluated at the moment of departure was corelated with higher mortality with a value of  $p < 0.04$ . Of the patients analized, a global mortality of 81% was found, of which 53% died due to a multiorganic failure.

**Conclusion:** The oncologic patient has a series of special conditions that make a respiratory failure to have a less favorable prognostic.

## INTRODUCCION

La falla respiratoria es un problema común en los pacientes con cáncer, muchos de estos pacientes requieren intubación y tratamiento en la unidad de cuidado intensivo ( UCI ) . La mortalidad de los pacientes admitidos a UCI es mayor que la de aquellos pacientes sin cáncer ( 57 vs 17 ), además la mortalidad de los pacientes con cáncer es de 25 y 75% con y sin falla respiratoria respectivamente. Esta alta mortalidad es vista en los diferentes grupos subgrupos de los pacientes con cáncer, por ejemplo pacientes con cáncer pulmonar que requieren ventilación mecánica no relacionada con cirugía tienen menos del 10% de oportunidad de sobrevivir a su hospitalización; se ha encontrado 80% de mortalidad en los pacientes con neoplasias hematológicas admitidos a UCI ( 1 ).

Existen muchas causas potenciales de falla respiratoria en los pacientes con cáncer:

- SDRA
- Inducida por medicamentos
- Inducida por radioterapia
- Infección
- Hemorragia pulmonar
- Leucoestasis
- Relacionada con productos sanguíneos
- Fenómenos embólicos
- Desorden neuromuscular
- Obstrucción de la vía aérea
- Cáncer metastásico.

En este trabajo se presentará la experiencia de manejo de el paciente oncológico en la UCI del instituto nacional de cancerología de Bogotá. Se revisarán las causas más frecuentes de falla respiratoria en el paciente oncológico haciendo énfasis en su fisiopatología

**EL AUTOR**

1.

## DEFINICION DEL PROBLEMA

El desarrollo de falla respiratoria en el paciente con cáncer frecuentemente requiere el apoyo por parte de una unidad de cuidado intensivo, es fundamental determinar su causa para poder dar un tratamiento adecuado, además la mortalidad del paciente oncológico admitido a cuidado intensivo es mayor que la encontrada en la población general y esta es mayor aún si el paciente ingresa en falla respiratoria (1). Algunas de las causas de falla respiratoria en estos pacientes son las mismas que las observadas en la población general, como SDRA, embolismo pulmonar, o neumonia bacteriana, sin embargo otras causas están relacionadas con la presencia de el cáncer como son: La enfermedad metastásica, hemorragia alveolar, leucoestasis pulmonar, infección por gérmenes oportunistas, toxicidad por quimioterapia, entre otras.(2)

2.

## JUSTIFICACION

Hasta la fecha en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá no existe un reporte acerca de las características de los pacientes oncológicos que ingresen a la unidad de cuidado intensivo para apoyo ventilatorio; su adecuada identificación, su evolución y su pronóstico determinará un mejor aprovechamiento de los recursos con una adecuada identificación de el paciente que se beneficiará de una terapia más agresiva. y será la base para futuros estudios prospectivos en los que se podrán evaluar las medidas terapéuticas aplicadas.

### 3.

### OBJETIVOS

**3.1 General:** Conocer el comportamiento clínico y la evolución de los pacientes admitidos a la unidad de cuidado intensivo del instituto nacional de cancerología para soporte ventilatorio.

**3.2 Específicos:** Evaluar la evolución de los pacientes con insuficiencia respiratoria según las diferentes patologías oncológicas.

Establecer criterios de pronóstico del paciente oncológico admitido a la unidad de cuidado intensivo para soporte ventilatorio.

Conocer la patología no oncológica asociada en el paciente admitido a la unidad de cuidado intensivo del instituto nacional de cancerología y su influencia en la evolución posterior.

Conocer el tiempo de estancia hospitalaria en la unidad de cuidado intensivo del instituto nacional de cancerología de los pacientes admitidos para soporte ventilatorio.

Conocer las complicaciones asociadas al soporte ventilatorio en los pacientes hospitalizados en una unidad de cuidado intensivo oncológico.

#### 4. MARCO TEORICO

#### 4.1 SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA AGUDA DEL ADULTO

##### 4.1.1 Generalidades

Este síndrome es debido a un severo edema pulmonar no cardiogénico que usualmente resulta en aumento en la permeabilidad del capilar pulmonar, se ha descrito diferentes causas. La severidad del edema no cardiogénico varía ampliamente de paciente a paciente, apesar del patrón radiológico visto en huéspedes normales ( daño alveolar difuso ) es independiente de la causa de la lesión; una definición estricta del síndrome es necesaria para permitir la predicción del curso individual del paciente y la comparación y la comparación entre las diferentes modalidades de tratamiento entre los pacientes y /o instituciones.

Se aceptan como criterios de diagnóstico: 1) evento catastrófico, se excluye falla ventricular izquierda y enfermedad pulmonar crónica. 2) Rx de torax con infiltrados simétricos difusos intersticial ( temprano ) y alveolar ( tardio ). 3) Hipoxemia severa refractaria con PaO<sub>2</sub> menor de 50 mmHg con fracción inspirada de oxígeno ( FIO<sub>2</sub> ) mayor de 60%, distensibilidad estática pulmonar menor de 30 cc/cc H<sub>2</sub>O.

Usando estos criterios la mortalidad del síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto ( SDRA ) es del 60% al 90%, en los pacientes con cáncer, la exclusion de la falla ventricular es importante debido a la posibilidad de depresión de la fracción de eyección por muchos agentes quimioterápicos. En pacientes con enfermedad sistémica el separar esta alteración solo se logra por medio del cateter de arteria pulmonar, el cual es necesario tanto para el manejo ventilatorio y de líquidos; algunas veces la diseminación linfangítica del cáncer metastásico puede dar un patrón intersticial

simétrico difuso con deterioro de la oxigenación y que se diferencia del SDRA por la ausencia de un evento catastrófico desencadenante. ( 2 )

Los factores asociados con mayor riesgo de SDRA son:

- Sepsis
- CID
- Neumonía en UCI
- Politransfusión.
- Linfangiografía
- Leucoaglutinación
- Radiación
- Anfotericina
- Sind. de lisis tumoral

#### 4.1.2 Fisiopatología

Los polimorfonucleares ( PMN ) se ha implicado en la lesión pulmonar, los neutrófilos se activan por endotoxinas y fragmentos del complemento, resultando en agregación y adherencia de los PMN.

Estudios experimentales ha demostrado el papel de las **endotoxinas** en la génesis de SDRA, existe un aparente sinergismo entre las endotoxinas y la activación del complemento, primero la endotoxina produce respuesta amplificada de liberación de sustancias citotóxicas del neutrófilo inducida por la activación del complemento, segundo la endotoxina puede activar y lesionar la célula endotelial pulmonar y directamente iniciar el secuestro leucocitario intrapulmonar, tercero la endotoxina dispara otras cascadas inflamatorias como la liberación de citoquinas. En el paciente neutropénico hay una activación continua de la cascada inflamatoria debido al deterioro en los mecanismos de defensa antibacteriano que incrementa la carga de endotoxinas, irónicamente la administración de antibióticos puede empeorar la endotoxemia debido a la lisis bacteriana.

La endotoxina es un lipopolisacárido que consta de una región lipídica ( lípido A ) y una región de polisacárido la cual a su vez tiene dos componentes, el polisacárido central y oligosacáridos especia específicos o antígeno O que confiere las características de aspecto liso a la colonia en cultivo, su ausencia se ha asociado con una mayor respuesta inmunológica debido a la

exposición del lípido A de la molécula, la cepa de E coli J5 con estas características se ha empleado para inducir anticuerpos y conferir inmunidad sobre un amplio grupo de endotoxinas, recientemente se ha experimentado en el uso de anticuerpos monoclonales como terapia antiendotoxina, con varias ventajas teóricas como la reducción de enfermedad de complejos inmunes asociado a la transfusión de suero humano inmune, entre los más importantes estudios preliminares han demostrado respuesta favorable en los pacientes sépticos sin shock.

Es necesario reconocer que existen vías independientes de neutrófilos que llevan a SDRA, los macrófagos tisulares han surgido como una fuente alternativa de lesión en los pacientes con neutropenia y como célula efectora importante en la sepsis. Debido a que la vida de los macrófagos en los tejidos es más larga que la de los neutrófilos, los agentes quimioterapéuticos no depletan los tejidos de macrófagos y de manera similar a los neutrófilos los macrófagos tienen el potencial de lesionar las células contiguas directamente, tienen en su membrana sistema de NADPH oxidasa que permiten la liberación de anión superóxido y peróxido de hidrógeno, también puede producir secreción de proteasas, variedad de productos del ácido araquidónico como tromboxanos y leucotrienos.

Los macrófagos han adquirido un papel central en el estudio de los procesos inflamatorios en la medida que se han demostrado como fuente de los nuevos mediadores peptídicos llamados **citoquinas**. La citoquina se refiere genéricamente a las moléculas peptídicas derivadas de las células endoteliales, se une específicamente a receptores del músculo liso produciendo su contracción. El **factor de crecimiento transformante beta** (TGF- $\beta$ ) inicia la replicación celular produciendo hipertrofia muscular e hipertensión pulmonar,

Cuando las citoquinas se derivan de los monocitos o macrófagos se llaman **monoquinas** incluyen el **factor de necrosis tumoral** (TNF) y dos nuevas monoquinas que tienen acción quimiotáctica sobre los neutrófilos: la

**proteína inflamatoria de los macrófagos ( MIP )y el péptido activador de los neutrófilos ( NAP1 / IL8 ).**

El factor de necrosis tumoral se ha considerado como el mediador del estado séptico, con la exposición a endotoxinas se ha encontrado pico de TNF cerca de 2 horas despues, el TNF produce fiebre bifásica con el segundo pico que se atribuye a la liberación de citoquinas secundarias como la **interleukina 1 ( IL 1)**; despues de la infusión de TNF se produce secuestro de neutrófilos en le pulmón, hemorragia y edema en muchos órganos incluidos el riñon, intestino y pulmón, coagulación intravascular diseminada por inhibición de la proteína C y liberación de procoagulantes derivados del endotelio ( 3 ).

Los anticuerpos monoclonales dirigido s a TNF atenúan su efecto en modelos animales de sepsis y SDRA , existe la posibilidad de sintetizar antirreceptores en TNF para actuar a nivel extravascular por su bajo peso molecular

Para explicar el aumento sostenido de los neutrófilos en los tejidos se ha propuesto por el aumento de leucotrieno B4 en el lavado broncoalveolar que se libera de los macrófagos o los neutrófilos y tiene potente acción quimiotáctica en humanos, tambien el C5A que puede ser generado por la activación del complemento y otras sustancias como son el factor quimiotáctico derivado de los neutrófilos y el péptido activador de los neutrófilos derivados de los monocitos.( 4 )

El mecanismo por el cual los neutrófilos produce lesión sobre otras células es mediante la liberación de metabolitos de oxígeno creando un microambiente oxidativo y liberación de enzimas proteolíticas durante la degranulación. ( 5 )

En sujetos normales que cursan con SDRA los PMN encontrados en el pulmón están marcadamente aumentados, simultaneamente se presentan otra serie de cambios deletereos que incluyen anormalidades en el sistema de coagulación y fibrinolisis, aumento en los niveles de vasoactivos, alteración en los metabolismo de

leucotrienos y prostaglandinas, en el instituto nacional de salud en los Estado Unidos de 47 episodios consecutivos de SDRA durante 30 meses 20 ocurrieron en neutropénicos los cuales recibieron agentes citotóxicos por enfermedad maligna o inflamatoria, la histología se logro obtener en 11 y en la mitad se encontró cuadro clásico de daño alveolar difuso, en todos los 11 no se encontraron neutrófilos ( 6 ). Hallazgos similares se han encontrado en pacientes con transplante de médula osea

#### 4.1.3

#### Aspectos Radiológicos

Se describen varios aspectos radiológicos que se ha correlacionado con el estadio fisiopatológico así:

**Estadio I** Ocurre durante las primeras horas previo al inicio de la ventilación mecánica, hay congestión capilar pulmonar, edema de células endoteliales, extensas microatelectasias, la radiografía puede ser normal, el volumen pulmonar puede ser bajo como reflejo de la aparición de microatelectasias difusas, además hay un incremento de agua extravascular pulmonar. **Estadio II** ocurre en las primeras 24 horas hay trombosis insitu del lecho vascular pulmonar arterial debido a: 1) denudación del endotelio microvascular 2) inhibición de la fibrinólisis focal 3) agregación plaquetaria 4) depósitos focales de fibrina y 5) compresión vascular dentro de areas de consolidación parenquimatosa, en la radiografía comienza a observarse consolidación hay broncograma aereo bilateral pero asimétrico el grado de consolidación se correlaciona con el tipo, severidad y duración de la lesión pulmonar, la asimetría de la consolidación puede producir sobredistensión de las unidades alveolares normales, derivación del flujo sanguíneo a regiones pobremente ventiladas, puede además encontrarse derrame pleural. **Estadio III** Durante los primero 3 - 7 días despues de la lesión muestra aspecto de consolidación menos confluyente y aparece un patrón de vidrio esmerilado y areas radilúcidas que pueden corresponder a zonas de infartos isquémicos distales al sitio de oclusión vascular en pacientes en ventilador corresponden a

francos quistes por influencia de la presión positiva, contribuyendo a un aumento del espacio muerto y riesgo de barotrauma, se puede ver enfisema intersticial por ruptura de la pared alveolar y disección de aire a lo largo de los espacios peribronquiales y septos interlobares que se observa como aumento de contraste en el pulmón consolidado con apariencia de "sal y pimienta".  
( 7 )

#### 4.1.4 Tratamiento

Es fundamental para el éxito en el manejo del paciente con SDRA la terapia de soporte para mantener un adecuado intercambio gaseoso con ventilación mecánica, el uso de presión positiva al final de la espiración se contrapone a la tendencia de colapso alveolar incrementando la capacidad residual, disminuyendo el shunt intrapulmonar y mejorando la oxigenación ( 8 ) Sin embargo se han reportado efectos adversos debido a la alta presión intratorácica generada por la ventilación mecánica, bien sea barotrauma o de la misma manera una disminución del retorno venoso que compromete el gasto cardiaco, un efecto que probablemente se correlaciona mejor con la presión media de la vía aérea; recientemente se ha reportado que altos niveles de presión intratorácica (mayor de 30 a 40 cm de agua) por el mismo puede también lesionar la membrana alveolo-capilar y de esta manera empeorar el SDRA ( 9 ) Por lo tanto se busca con la ventilación mecánica mantener una adecuada ventilación con presiones dentro de límites aceptables.

Una de las nuevas tendencias es la inversión de la relación inspiración:espiración donde se cambia de la relación usual menor de 1 a mayor de 1 ( 10 ) Prolongando el tiempo inspiratorio, un método que permite un reclutamiento más efectivo de las unidades alveolares colapsadas como también proporcionar adecuado volumen corriente con menores niveles de presión positiva al final de la espiración, sin embargo el aire atrapado por un tiempo espiratorio insuficiente deteriora el gasto cardiaco y requiere además de sedación-relajación para su implementación, actualmente no existe evidencia que esta técnica mejore el pronóstico de los pacientes con SDRA,

otras tendencias como la ventilación de alta frecuencia, el intercambio extracorporeo de gas, se encuentran actualmente en investigación.

En el SDRA además del aumento del shunt intrapulmonar que lleva a hipoxemia, también se encuentra hipertensión pulmonar debida a vasoconstricción o a una extensa oclusión de la microvasculatura pulmonar, por su parte la hipertensión pulmonar contribuye al edema pulmonar y puede causar disfunción ventricular derecha, recientemente en ese sentido se ha investigado acerca del uso de oxido nitroso inhalado con mecanismo vasodilatador arterial pulmonar selectivo, reduciendo la presión en arteria pulmonar y mejorando la relación ventilación perfusión, sin respuesta vasodilatadora sistémica. ( 11 )

Se ha investigado sobre el uso de sustancias que bloquean el efecto de los mediadores implicados en la fisiopatología del SDRA como prostaglandinas, inhibidores de ácido araquidónico, captadores de radicales libres, todos ellos aún con respuestas dudosas ( 12 ).

#### 4.2

#### MEDICAMENTOS QUE INDUCEN DAÑO PULMONAR

La presentación más común de la lesión pulmonar asociada a medicamentos es la neumonitis intersticial crónica, la cual posteriormente progresará a fibrosis, clínicamente el paciente se presenta con disnea y tos no productiva, ocasionalmente fiebre y síntomas sistémicos, el curso es insidioso progresa durante semanas a meses y eventualmente puede llevar a falla respiratoria, ocasionalmente la presentación es más fulminante, junto con otros factores concomitantes como el uso de altas concentraciones de FIO<sub>2</sub> o irradiación torácica pueden producir alteración de proceso y llevar rápidamente a falla ventilatoria; patológicamente hay combinación del daño alveolar, daño endotelial y algunos grados de infiltración por células inflamatorias y fibrosis; descamación de neumocitos tipo II con desarrollo de neumocitos tipo II anormales, estos hallazgos sin embargo

no son patonogmónicos y el diagnóstico debe ser hecho siempre con base en el cuadro clínico.

Se conocen muchos medicamentos de quimioterapia que producen daño pulmonar:

#### **Antimetabolitos**

Metotrexate  
Azatioprina  
6 Mercaptopurina  
Citosina-arabinosido

#### **Antibióticos citotóxicos**

Bleomicina  
Mitomicina  
Zinostatin

#### **Agentes alquilantes**

Busulfan  
Ciclofosfamida  
Clorambucil  
Melfalan

#### **Nitrosoureas**

Carmustina  
Semustina

#### **Otros**

Procarbazona  
Alcaloides de la Vinca.

### **3.2.1**

#### **Bleomicina**

La bleomicina es un antibiótico derivado del *Streptomyces verticillus*, debe su acción a la capacidad de producir ruptura en el DNA con la resultante alteración en el RNA y por consiguiente en la síntesis proteica, este efecto se cree debido a una alteración en el balance normal que existe entre oxidantes y antioxidantes, se sabe que el medicamento se une al hierro el cual es reducido por el oxígeno con la producción de ion superóxido que daña el DNA, 80% de la droga se excreta como metabolito activo por el riñón, la vida media no se prolonga a menos que la depuración de creatinina sea inferior a 25 ml/mn.

Los pacientes que reciben bleomicina pueden presentar cambios en sus pruebas de función pulmonar, sin evidencia clínica de enfermedad intersticial, la incidencia de fibrosis pulmonar varía entre 2 a 40%. Entre los factores que influyen en la toxicidad esta: 1) **edad** en los pacientes menores de 70 años la incidencia es de 2 a 6% y

esta aumenta en los mayores de 70 años hasta el 15% ,2) **dosis** a partir de 500 U existe mayor riesgo de desarrollar toxicidad manifestada por fibrosis intersticial 3) **radioterapia** 4000cGy es la dosis que parece influir en el riesgo de toxicidad pulmonar 4) **oxigenoterapia** las altas concentraciones de FIO<sub>2</sub> favorecen la toxicidad por bleomicina, esta toxicidad es debida a la generación de radicales libres en la cual las células endoteliales del pulmón aparecen como blanco, lo que podría explicar el efecto sinérgico entre bleomicina y oxígeno, se ha observado que FIO<sub>2</sub> menor de 25% no produce aumento de la toxicidad, se ha recomendado el uso de esteroides profilácticos cuando se requiere utilizar altas concentraciones de FIO<sub>2</sub> en el postoperatorio, se desconoce el tiempo mínimo en el cual un individuo al exponerse al oxígeno desarrollará toxicidad, en estudios experimentales se ha demostrado que tiempo tan corto como 2 minutos es suficiente para producir toxicidad; por lo expuesto se considera prudente evitar el uso de cualquier oxígeno suplementario en pacientes que reciben o han recibido bleomicina a menos que sea absolutamente necesario mantener la saturación de oxígeno mayor el 90%

5) **función renal** La presencia o el desarrollo de falla renal al momento de la terapia con bleomicina aumenta el riesgo de la toxicidad pulmonar, se ha encontrado correlación entre la disminución de la filtración glomerular y disminución en la capacidad de difusión pulmonar. 6) **via de administración** Se ha reportado menor toxicidad cuando se administra la bleomicina en infusión que en bolos, sin embargo no hay conclusiones definitivas en cuanto a la via de administración y toxicidad. 7) **otros agentes quimioterápicos** Se ha reportado 28% de incidencia de toxicidad con bleomicina a dosis menores de 50 U en pacientes con linfoma que recibieron bleomicina más adriamicina, ciclofosfamida, vincristina,( 13 ). Cuando se suspende los corticoides que se emplean en algunos protocolos de quimioterapia, es posible que se pueda favorecer el desarrollo de toxicidad por bleomicina como se ha notado con otros medicamentos como el metotrexate.

#### 4.2.1.1

#### Presentación Clínica

La aparición de fibrosis intersticial es usualmente subaguda e insidiosa; la presentación aguda tiene un curso fulminante con rápido desarrollo de síntomas y falla respiratoria como también se puede presentar hasta 6 meses después de suspendida la quimioterapia; se presenta disnea, tos no productiva y fiebre; la disnea que se presenta inicialmente con el ejercicio progresa a disnea de reposo, se ha reportado dolor pleurítico.

Al examen se encontrará estertores subcrepitantes pulmonares en las bases pulmonares, se puede encontrar frote pleural ocasionalmente sibilancias, en aquellos con enfermedad rápidamente progresiva se encuentra cianosis; el examen también puede ser normal y la ausencia de signos no excluye la presencia de toxicidad por bleomicina, algunos autores sugieren que la aparición de los estertores pueden ser previos a la presencia de síntomas o cambios radiográficos.

La mortalidad estimada está entre 1 y 2% para aquellos casos de toxicidad leve la suspensión del bleomicina puede producir mejoría del cuadro, los hallazgos radiológicos requieren en promedio 9 meses antes de recuperarse. Se ha reportado la efectividad de los corticoides en algunos pacientes con dosis que varían entre 60 y 100 mg al día ( 14 ).

Apesar de una recuperación inicial, pueden encontrarse problemas respiratorios, reportándose muerte por falla respiratoria algunos meses después de terminado el tratamiento, sugiriendo la persistencia de daño pulmonar; algunos pacientes presentan deterioro respiratorio rápido que no responde a los esteroides, se desconoce la causa de este comportamiento diferente.

#### 4.2.1.2

#### Exámenes Paraclínicos.

Los gases arteriales pueden ser normales o anormales dependiendo de la severidad de la enfermedad, se

encontrará aumento del gradiente alveolo-arterial o hipoxemia y desaturación con el ejercicio.

La radiografía de torax mostrará patrón de fibrosis intersticial con infiltrados reticulares o nodulares finos, los cambios iniciales ocurren a nivel de los ángulos costofrénicos o en áreas de enfermedad pulmonar crónica previa ej. TBC con compromiso más severo; los infiltrados progresan hasta comprometer las áreas media y superior del pulmón, algunos pacientes solo demuestran una distribución única subpleural, se puede encontrar diversos tipos de infiltrados desde reticulares, reticulonodulares o nodulares e incluso patrón de consolidación lobar o grandes nódulos que semejan enfermedad metastásica, pérdida del volumen pulmonar, enfermedad restrictiva, engrosamiento pleural, neumotorax, neumomediastio y derrame pleural sin otros hallazgos radiológicos.

El TAC permite la determinación de cambios mínimos no visibles en Rx y permite identificar lesiones que ofrecen dificultades de diagnóstico como en el caso que semejan enfermedad metastásica, cuando las lesiones tienen base pleural en lugares diferentes a las localizaciones previas de metástasis puede tratarse de lesiones inducidas por bleomicina y deben observarse.

Varios reportes han sugerido que la fibrosis pulmonar secundaria a bleomicina puede mostrar incremento en la captación de galio 67.

Se ha sugerido que la monitorización de la enzima convertidora de la angiotensina en el lavado broncoalveolar puede servir para detectar toxicidad demostrándose incremento en hasta 30 veces respecto a los controles; se ha demostrado también incremento en el número de polimorfonucleares, desafortunadamente este criterio no puede emplearse en pacientes inmunocomprometidos que pueden demostrar los mismos hallazgos en otros trastornos pulmonares.

La biopsia transbronquial como método diagnóstico puede

tener falso negativos debido a la naturaleza focal de la lesión; la biopsia abierta permite definitivamente excluir otras alteraciones, es necesario recordar que los hallazgos patológicos sugieren el diagnóstico pero nunca son conclusivos, el procedimiento quirúrgico lleva el riesgo de exposición adicional al oxígeno. la evaluación citológica del esputo puede mostrar cambios sugestivos de efectos de la droga en pulmón o la presencia de neumocitos bizarros en el lavado broncoalveolar

No hay datos clínicos o patológicos patonogmónicos de la toxicidad por bleomicina, el diagnóstico se hace con base en hallazgos clínicos compatibles, hallazgos radiológicos y/o datos histológicos.

Se ha reportado deterioro en las **pruebas de función pulmonar** como marcador subclínico de la toxicidad por bleomicina, se deberá tener en consideración varias situaciones 1) Los paciente que reciben quimioterapia frecuentemente desarrollan anemia lo cual como se sabe afecta la capacidad de difusión de monóxido de carbono 2) la presencia de metástasis pulmonares puede hacer difícil la interpretación de las pruebas de función pulmonar. 3) se ha descrito disminución en la capacidad vital forzada que ocurre secundaria a debilidad dolor y/o obnubilación por los analgésicos produciendo el llamado "patrón de debilidad" que consiste en una disminución de la capacidad vital forzada, aumento del volumen residual y un descenso abrupto en el flujo aereo a final de la espiración ( 15 )

Otros factores como al cirugía reciente puede hacer que el uso de estos estudios es imposible. En aquellos pacientes con toxicidad por bleomicina en quienes se puede llevar a cabo estudios de función pulmonar se encuentra en la mitad de los casos disminución de la capacidad vital forzada y un tercio tiene disminución de la capacidad de difusión de CO hasta un 47% del valor predicho, otros autores han encontrado disminución en los volúmenes pulmonares en un porcentaje significativo sin relación con la dosis administrada ( 14 ).

#### 4.2.2 Metotrexate.

Con la utilización de metotrexate se ha descrito reacciones de hipersensibilidad y en raras ocasiones también con procarbazina, el síndrome se puede presentar en forma aguda en horas o días, pero también en forma subaguda por semanas.

##### 4.2.2.1 Presentación Clínica

Los síntomas incluyen manifestaciones sistémicas como malestar, fiebre, cefalea y menos prominentes síntomas pulmonares de disnea o tos no productiva, se encuentra además eosinofilia periférica en más o menos el 20%, algunos pacientes pueden desarrollar hipoxia aguda, fibrosis y falla respiratoria menos frecuente que en los casos de neumonitis aguda inducida por bleomicina; en general las reacciones de hipersensibilidad tienen buen pronóstico con mejoría después de la suspensión de la medicación si es necesario, el tratamiento es con corticoides.( 13 )

El promedio de incidencia de toxicidad es del 8% y no se relaciona con la dosis total recibida, la edad del paciente o la enfermedad de base, la neumonitis asociada a metotrexate parece aumentar con la suspensión brusca de los esteroides o en pacientes que han sido sometidos a adrenalectomía.

##### 4.2.2.2 Fisiopatología

Se ha postulado un mecanismo inmunológico soportado en la presencia de eosinofilia periférica, ocasionales granulomas en las biopsias pulmonares y la falta de relación dosis toxicidad, además signos de alveolitis eosinofílica en el lavado broncoalveolar similar al encontrado en casos de sarcoidosis y neumonitis de hipersensibilidad.( 14 )

#### 4.2.2.3

#### Exámenes Paraclínicos

La **radiografía de torax** puede ser normal o tener infiltrados intersticiales o alveolares difusos, la **gamagrafia** con galio ha mostrado marcado aumento de la captación a pesar de radiografía normal, desde el punto de vista de **patología** el aspecto es similar al encontrado en casos de hipersensibilidad por otras drogas excepto por que en este es frecuente un infiltrado intersticial inflamatorio prominente y ocasionalmente formación de granulomas. La **neumonitis** puede resolverse espontáneamente con la suspensión del medicamento y en casos más severos puede responder dramáticamente al uso de esteroides. En los **gases arteriales** se encontrará aumento del gradiente alveolo-arterial o hipoxemia y desaturación con el ejercicio.

#### 4.2.3

#### Otros Medicamentos.

Se ha descrito también falla respiratoria aguda en los pacientes tratados con **alcaloides de la vinca**, en combinación con **mitomicina** ( 13 ) en protocolo MVP de segunda línea para el cáncer de ovario. El síndrome ocurre horas después del tratamiento con vimblastina o vindesina en pacientes que previamente recibieron mitomicina, la presentación es aguda y sugiere edema pulmonar, el paciente aparece disneico y en algunos casos se ha notado sibilancias, hipoxia marcada requiriendo frecuentemente intubación y ventilación mecánica, la radiografía de torax puede ser normal o mostrar infiltrados bilaterales, la falla respiratoria usualmente es rápidamente reversible a las 24 a 48 horas de tratamiento con broncodilatadores y esteroides.

Se ha reportado casos de edema pulmonar no cardiogénico con **citostina arabinósido, VM 26 y ciclofosfamida**, la presentación típica es de SDRA con pronóstico variable.

Existe casos de efectos pulmonares en casos de utilización de drogas no citotóxicas, la más frecuente incluye la metadona, propoxifeno, aspirina, amiodarona o

beta bloqueadores, antibióticos como la nitrofurantoina. los problemas serios se ha descrito despues de la administración de anfotericina.

#### 4.2.4 Radioterapia

Los efectos de la radioterapia sobre el pulmón están determinados por el volumen de pulmón irradiado, la dosis total recibida y el fraccionamiento que permitirá la reparación de daño subletal entre dosis. Otros factores que pueden potenciar el efecto de la irradiación son: el empleo de la actinomicina D. la ciclofosfamida y la vincristina. Un segundo ciclo de irradiación ha mostrado que puede precipitar neumonitis como tambien la suspensión de esteroides en casos de neumonitis no manifiesta, la presencia de zonas de atelectasia o consolidación pueden absorber más irradiación y producir más toxicidad.( 1 )

La neumonitis por irradiación usualmente se desarrolla en forma insidiosa de 2 a 3 meses despues de completar la radioterapia es raro antes de un mes excepto en aquellos pacientes previamente irradiados, los síntomas pueden ser leves, durar una semana y remitir espontaneamente, la tos es el síntoma principal y puede producir disnea progresiva, puede presentarse fiebre. Uno de los hallazgos más característicos son los cambios de neumonitis confinados al area de irradiación. Los casos severos requieren el uso de esteroides. Los cambios radiológicos de neumonitis a fibrosis usualmente ocurren de 6 meses o más.( 1 )

#### 4.3 INFECCION

La infección es un problema común en los pacientes con cáncer especialmente en aquellos con neoplasias hematológicas.

##### 4.3.1 Bacterias

Continuan siendo los organismos causales más frecuentes

de infección pulmonar, la susceptibilidad es determinada por la presencia de granulocitopenia, defectos humorales o asplenia y exposición frecuente a antibióticos, radiológicamente es raro encontrar el clásico patrón de consolidación lobar. Otro riesgo es la broncoaspiración en pacientes con alimentación por sonda nasogástrica, metástasis a sistema nervioso central, sedación o cáncer de cabeza y cuello, disfunción de la vía aérea superior que requiere traqueostomía y dificulta el manejo de secreciones. ( 1 )

Se debe obtener cultivo de esputo, hemocultivo o de líquido pleural cuando es posible con la intención de identificar patógenos específicos, sin embargo la terapia empírica debe iniciarse en forma precoz. Los pacientes neutropénicos tienen riesgo de desarrollar neumonía fulminante con falla respiratoria y shock séptico, el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* con gérmenes causales con frecuencia en los pacientes con neumonía neutropénica por leucemia en pacientes que no han recibido tratamiento con quimioterapia ; en segundo lugar de frecuencia se encuentran los gérmenes gram negativos que incluyen *Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ( 16 ) Gérmenes menos comunes incluyen la *Serratia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* y *Proteus* sp. Los esquemas de antibióticoterapia empírica deben tener cubrimiento tanto para gram positivos como para gram negativos.

En cuanto a otros métodos diagnósticos la broncoscopia no es de gran valor para la identificación del germen causal, se presentan cultivos falsos positivos debido a la contaminación de las muestras bronquiales por las secreciones orofaríngeas. Ocasionalmente el uso de cultivos semicuantitativos de lavado broncoalveolar (considerado positivo si hay > 1000 a 10000 unidades formadoras de colonias por mL) o tinción con inmunofluorescencia para identificar anticuerpos que cubran la bacteria pueden ser útiles en la identificación de los verdaderos patógenos ( 17 ) El uso de cepillo estéril protegido también se emplea durante la broncoscopia para obtener muestras del tracto

respiratorio inferior no contaminadas pero su uso es limitado en los pacientes con trombocitopenia ( 17 )

#### 4.3.2

#### Hongos

La aspergilosis es la causa más común de neumonia por hongos, esta entidad frecuentemente lleva a insuficiencia respiratoria y muerte. Los factores predisponentes son: neutropenia prolongada, uso de corticoides, antibióticoterapia de amplio espectro y favorecido posiblemente por la presencia de la enfermedad subyacente por ejemplo leucemia o linfoma. La enfermedad es usualmente fulminante, con frecuencia se presenta de manera similar al tromboembolismo pulmonar con dolor pleural, hemoptisis y frote pleural, esto es debido a la tendencia del hongo a invadir los vasos sanguíneos y a producir infarto pulmonar. El hallazgo radiológico más comun es de bronconeumonia en parches, múltiples densidades nodulares e infiltrados en forma de cuña hacia los extremos pleurales, es una enfermedad frecuentemente fatal a pesar de el tratamiento con anfotericina B. ( 1 )

El diagnóstico de neumonia por aspergillus en el paciente neutropénico no es facil de basa principalmente por la presencia de el cuadro clínico en las situaciones predisponentes determinadas, el cultivo de esputo no es sensible y positivo en solo el 12% al 34% de los casos, la broncoscopia tiene resultados positivos en aproximadamente 50% de los casos. La biopsia pulmonar abierta es necesaria en la mayoría de los casos para confirmar el diagnóstico por la evidencia histológica de invasión tisular. El aspergillus puede colonizar el arbol bronquial particularmente en casos de enfermedad pulmonar crónica, un cultivo positivo no es indicativo de la presencia de neumonia, sin embargo el aislamiento de aspergillus de las secreciones bronquiales en un paciente neutropénico es altamente sugestivo de invasión ( 1 ) El tratamiento con anfotericina debe continuarse hasta que se tenga evidencia clínica y radiológica de resolución de la enfermedad usualmente se requiere completar entre 1 a 2 grs de medicamento.

En los pacientes inmunocomprometidos con frecuencia se ven colonizados por candida sin embargo la candidiasis pulmonar es rara. La neumonia por criptococo es menos común que la producida por aspergillus y ocurre en pacientes con defecto en la inmunidad celular ( 8 )

#### 4.3.3 Otros gérmenes

Entre los otros gérmenes causales de infección en los pacientes con cáncer se encuentra el **Pneumocystis carinii** ( PC ), siendo un patógeno relativamente común en los pacientes con Enfermedad de Hodgkin, linfomas y leucemias linfoides ( 1 ) y aquellos pacientes que reciben altas dosis por tiempo prolongado de corticoides, esta infección es rara en los pacientes con tumores sólidos. El PC frecuentemente se presenta como una neumonia intersticial aguda, con fiebre, tos, y disnea. El patrón radiológico inicialmente puede ser normal o mostrar solo ligeras anormalidades mientras el paciente está severamente comprometido ( 8 ). Los hallazgos físicos no son llamativos aún en presencia de infiltrados radiológicos significativos, si el paciente no recibe tratamiento progresará a hipoxia severa y falla respiratoria con una mortalidad aproximada del 70%. El diagnóstico se hace frecuentemente por tinción de esputo inducido con solución salina, o lavado broncoalveolar obtenido por fibrobroncoscopia. La tinción de rutina para PC tiene una sensibilidad aproximada de 60 a 80% con esputo inducido y más del 90% en lavado broncoalveolar, se ha empleado también tinción con inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales y se obtiene una sensibilidad superior al 90% en esputo inducido ( 8 ). El tratamiento rutinario para neumonia por PC incluye en trimetoprim-sulfametoxazol(TMS-MTX) a dosis de 20mg/kg/día de trimetoprim y 100mg/kg día de sulfametoxazol; o la pentamidina, a dosis de 4 mg/kg/día; apesar de que la efectividad del TMS-MTX es igual o ligeramente superior que la pentamidina, por la presencia de frecuentes efectos secundarios, especialmente rash, fiebre, aumento de las aminotransferasas, disminución del recuento de glóbulos blancos, hace que frecuentemente se requiera cambiar a pentamidina, otras formas potenciales

de tratamiento son el trimetoprim-dapsona, clindamicina-primacuina y atovaquona ( 18 ).

Los pacientes que son sometidos a transplante de órganos particularmente transplante de médula osea constituye una subpoblación de alto riesgo para sufrir **neumonía viral**, el citomegalovirus es el germen más común, se presenta como una neumonía bilateral intersticial, es un proceso que evoluciona en forma subaguda durante algunas semanas con fiebre y tos no productiva, posteriormente se desarrolla disnea e hipoxia y puede progresar a falla respiratoria, el tiempo esperado de aparición despues del transplante de médula osea es de 90 días. El lavado broncoalveolar permite hacer el diagnóstico de la infección por los hallazgos citopáticos en los macrófagos alveolares y por estudios específicos con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el virus, se ha empleado el ganciclovir como medida profiláctica e incluso como tratamiento en los pacientes sometidos a transplante de médula osea ( 1, 8 ).

La neumonía por Herpes simplex apesar de no ser tan común es importante debido a la posibilidad de tratamiento con aciclovir, el diagnóstico se puede sospechar por la presencia de células gigantes multinucleadas en el lavado broncoalveolar y se confirma por el cultivo del virus, el Herpes puede colonizar el árbol traqueobronquial, particularmente en los pacientes con intubación orotraqueal y es difícil diferenciar entre colonización de infección ( 1 ).

#### 4.4 **COMPLICACIONES DE ORIGEN HEMATOLOGICO**

Existe tambien otras complicaciones pulmonares de origen hematológico diferentes a la etiología infecciosa y es necesaria tenerlas presentes al momento de hacer el diagnóstico diferencial en presencia de insuficiencia respiratoria.

##### 4.4.1 **Hemorragia pulmonar**

La hemorragia intraparenquimatosa se ha establecido como

causa de hallazgos anormales en la radiografía de torax y causa de insuficiencia respiratoria, se puede presentar en varias condiciones en el paciente inmunocomprometido incluida la hemosiderosis pulmonar idiopática, lupus eritematoso sistémico, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia inducida por drogas, y otro tipo de vasculitis sistémica. Se ha reportado hemorragia pulmonar en 6% a 54% de los pacientes con leucemia dependiendo de la severidad del sangrado. El riesgo de sangrado aumenta con recuento de plaquetas inferior a 10.000 Se puede presentar infección concomitante y ser el factor desencadenante de sangrado, el cuadro clínico se presentará con disnea, tos y no en todos los casos se presentará hemoptisis. El diagnóstico de hemorragia pulmonar oculta se hace con el hallazgo de macrófagos cargados de hemosiderina recuperados en el lavado broncoalveolar. La radiografía de torax mostrará una apariencia granular fina similar a la reportada en muchos casos de hemosiderosis pulmonar, este cuadro puede progresar a casos más severos de nodulación o infiltración, ocasionalmente puede simular el cuadro de edema pulmonar con una silueta cardiaca de tamaño normal ( 1, 8, 16 ).

Apesar de que esta entidad se presenta con mayor frecuencia en los paciente trombocitopénicos, la sola presencia de recuentos bajos de plaquetas, no es suficiente para sugerir el diagnóstico ya que existen muchas otras causas incluidas la infección o la toxicidad por medicamentos que pueden también presentarse, la neumonia por aspegillus es la infección coexistente más comun. Otra prueba que puede servir para evaluar los pacientes es el uso de la capacidad de difusión de monóxido de carbono que la cual se encontrará aumentada debido a la presencia de hemoglobina adicional en el pulmón ( 19 ).

El tratamiento de el sangrado pulmonar consiste en medidas de soporte con transfusión de plaquetas, si el paciente no responde a las medidas convencionales puede beneficiarse de transfusión de plaquetas obtenidas de donante único, adicionalmente debe tenerse en cuenta la

posibilidad de otras coagulopatias, muchos pacientes pueden haber recibido tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación las cuales pueden llevar a producir alteraciones en el sistema de coagulación; el pronóstico varia siendo aproximadamente 50% los pacientes fallecerán por falla respiratoria.

#### **4.4.2 Leucoestasis pulmonar.**

La acumulación de células pulmonares en los vasos sanguíneos llevan a insuficiencia respiratoria en los pacientes con leucemias hiperleucocitarias, los trombos por las células leucémicas se forman principalmente en las pequeñas arterias de los pulmones y del cerebro, esto se presenta en casos de recuentos de células blancas superiores a 100.000/mm<sup>3</sup> y usualmente se asocia más con leucemias mieloides que con leucemias linfoides. La radiografía de torax puede mostrar infiltrados difusos, se encuentra bajas concentraciones de oxígeno arterial a pesar de no existir un problema respiratorio verdadero posiblemente debido aun intercambio de oxígeno in vitro por el elevado recuento leucocitario.( 2 )

El tratamiento debe ir encaminado a reducir el número de leucocitos por medio de quimioterapia, o leucoféresis.

### **4.5 TRANSTORNOS NEUROMUSCULARES**

#### **4.5.1 Hipoventilación central**

La presencia de un tumor en el sistema nervioso central en raras ocasiones lleva a falla respiratoria a menos de que exista alteración en el estado de conciencia, algunas veces hay alteraciones en la coordinación para la deglución, se han descrito casos de carcinomatosis meníngea por cáncer de seno presentándose episodios de apnea e hipercapnia que mejoró despues del tratamiento de la enfermedad metastásica a sistema nervioso central ( 20)

Se han reportado casos de pacientes con hipoventilación

central causada directamente por el tumor, sin causa clara, posiblemente a degeneración espinocerebelosa de origen paraneoplásico ( 1 ).

#### 4.5.2 Parálisis de diafragma

La disfunción unilateral del nervio frénico produce elevación del hemidiafragma y ocurre frecuentemente con tumores mediastinales, este problema se puede evaluar por técnicas radiológicas como fluoroscopia, ecografía o TAC de torax, como también por la medición de las presiones transdiafragmáticas máximas inspiratorias y espiratorias ( 1 ). Algunas veces no se encuentra explicación para la parálisis de un hemidiafragma, la causa más común es la presencia de carcinoma broncogénico.

#### 4.5.3 Síndromes paraneoplásicos

Se puede encontrar debilidad muscular por la presencia de síndromes paraneoplásicos, que puede comprometer los músculos respiratorios en particular el diafragma y llevar a falla respiratoria. El carcinoma broncogénico es el tumor que con mayor frecuencia se asocia a síndrome paraneoplásico, el carcinoma de célula pequeña es el responsable de cerca de la mitad de todos los síndromes paraneoplásicos, se produce una forma de neuromiopatía carcinomatosa produciendo debilidad muscular y varias formas de pérdida sensorial.

El síndrome paraneoplásico más frecuente es el **síndrome de Lambert Eaton** ( SLE ), que consiste en debilidad muscular con fatigabilidad rápida, principalmente de músculos proximales, con disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos profundos, es poco frecuente que se presente compromiso de músculos oculares al contrario de lo que sucede con la miastenia gravis. La característica más importante es el incremento en la tensión con la contracción muscular repetida, algunos pacientes se acompaña de boca seca, parestesias o impotencia. La electromiografía ( EMG ) mostrará: 1 ) baja amplitud de respuesta al estímulo supramáximo único. 2) pérdida de la amplitud con estimulación de baja

frecuencia ( 1 a 3 estímulos por segundo ) 3) incremento en la amplitud con estimulación de alta frecuencia ( 10 a 50 estímulos por segundo ). Usualmente hay un pequeño incremento en la fuerza con la administración de agentes anticolinesterasa pero puede encontrarse respuesta dramática con la guanidina sin embargo esta medicación tiene muchos efectos secundarios. Aproximadamente dos tercios de los casos de SEL se asocia a cáncer de pulmón, pero puede encontrarse en condiciones no neoplásicas como el síndrome de Sjögren, hipertiroidismo o sarcoidosis, la aparición usualmente es insidiosa y puede preceder los hallazgos de carcinoma por uno o dos años y remitir después del tratamiento ( 21 ).

La **Miastenia gravis** se asocia con falla respiratoria muchas más frecuentemente que el SLE, se caracteriza por debilidad y fatigabilidad debido a un ataque autoinmune mediado por anticuerpos contra receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares. El antígeno blanco es el receptor nicotínico de acetilcolina. La debilidad tiende a incrementar con la actividad repetida y a mejorar con el reposo, se presenta ptosis y diplopia en forma temprana en la mayoría de los pacientes y la debilidad permanece localizada en los músculos extraoculares en cerca de 15% de los pacientes, cuando hay compromiso facial y de músculos bulbares se caracteriza por una sonrisa inexpresiva o voz nasal y dificultad para la masticación y para la deglución, se desarrolla debilidad generalizada en aproximadamente 85% de los pacientes y si la debilidad es severa hay compromiso respiratorio y se requerirá ventilación mecánica. La miastenia gravis se clasifica de acuerdo con la severidad clínica así: grado I compromiso focal (restringido a los músculos oculares) grado II enfermedad generalizada leve ( IIa ) o moderada ( IIb ) grado III enfermedad severa y grado IV crisis miasténica con compromiso de la respiración. El timo se ha implicado como causa posible de la miastenia debido a que cerca del 75% de los pacientes tienen anomalías tímicas de ellos 85% tiene hiperplasia ( formación del centro germinal ) y 15% tienen timoma, la timectomía produce mejoría en la mayoría de los pacientes. ( 22 )

## 5. DISEÑO METODOLOGICO.

### 5.1 Tipo de Estudio

Este estudio es descriptivo, restrospectivo.

### 5.2 Población

Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de la unidad de cuidado intensivo del instituto nacional de cancerología.

### 5.3 Criterios de Inclusión

Se analizó la información de todos los pacientes con diagnóstico comprobado de cáncer que ingresaron para soporte ventilatorio a la unidad de cuidado intensivo del Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre 1 enero 1992 a 1 enero de 1993

### 5.4 Variables

Se obtuvo información apartir de la revisión de historias clínicas y se analizaron la siguientes variables

- \* Edad en años
- \* Sexo: masculino-femenino
- \* Diagnóstico Médico: Enfermedad diferente de aquella de origen tumoral y que podia padecer el paciente
- \* Diagnóstico Oncológico: Enfermedad tumoral maligna o benigna que padecía el paciente
- \* Criterio para ventilación mecánica: Motivo por el cual el paciente ingresa a la UCI para soporte ventilatorio. Asistencia ventilatoria: aquel paciente incapaz de mantener una adecuada oxigenación por sí mismo. Protección de la via aerea: Condición en la cual el estado general del paciente lo pone a riesgo de sufrir insuficiencia respiratoria
- \* Parámetros ventilatorios empleados: Diferentes modalidades de asistencia ventilatoria proporcionados por el ventilador ejemplo: CPAP, SIMV, Asistido controlado

\* Valor del índice  $PaO_2/FIO_2$  al ingreso y al egreso: La relación que existe entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno proporcionada por el ventilador

\* Condición al salir: vivo o muerto

## 5.5 **Análisis de los datos**

La información fue recolectada en una base de datos DBASE III plus y después procesada mediante el programa de análisis EPIINFO.

6.

## RESULTADOS Y ANALISIS

Durante el período comprendido entre 1 enero 1992 al 1 enero de 1993 se admitieron 37 pacientes a la unidad de cuidado intensivo del instituto nacional de cancerología que requirieron soporte ventilatorio 22 hombres ( 59.4%) y 15 mujeres ( 40.5%) ( gráfica 1 ) con un promedio de edad de 37.8 años para hombres y 39.1 años para mujeres

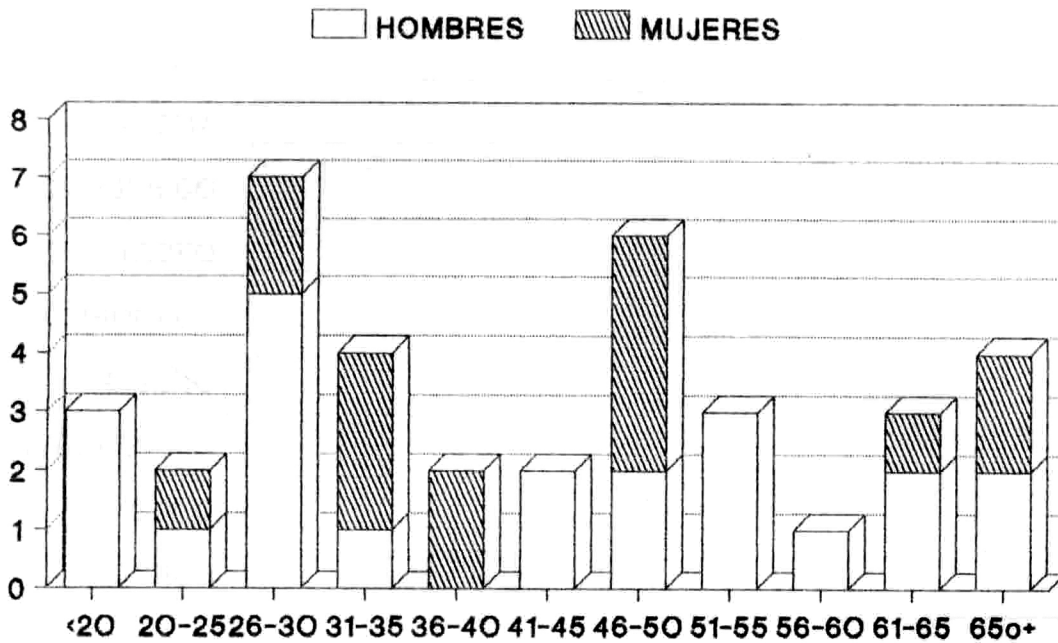
El diagnóstico médico con mayor frecuencia reportado fue sepsis en 37% de los casos y en segundo lugar neutropénico febril 21.6%, 5 pacientes ingresaron con diagnóstico de síndrome de lisis tumoral ( 13.5%) y hemorragia pulmonar 4 ( 10.8%) el diagnóstico se hizo con base en la presencia de hemoptisis, el patrón radiológico ( 1 ) asociada a trombocitopenia severa, la cual en todos los casos encontrada fue secundaria a quimioterapia; entre las otras patologías encontradas existieron toxicidad por bleomicina 1 caso, síndrome de vena cava superior 1 caso, polimiositis 1 caso, síndrome de Guillain-Barre 1 caso y fístula traqueal 1 caso.( gráfica 2).

Los diagnósticos oncológicos con mayor frecuencia informados fueron leucemia aguda en 9 pacientes ( 24.3%) y linfoma 8 pacientes ( 21.6%) y en el grupo de los llamados tumores sólidos el mayor porcentaje de ingreso se presentó para los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico 10.8% y enfermedad trofoblástica 8.1%. Otros de los diagnósticos reportados fueron: cáncer de testículo 2 ptes, cáncer de seno 2 ptes, cáncer de esófago 1 pte. y cáncer de vejiga 1 pte.( gráfica 3 )

El 56.5% de los pacientes se indicó ventilación mecánica por falla respiratoria, 40.5% para protección de la vía aérea en particular aquellos pacientes en postoperatorio inmediato de cirugía mayor y que por sus condiciones estaban a riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria. En 3% de los pacientes la indicación estuvo dada por obstrucción de la vía aérea. ( gráfica 4)

# FALLA RESPIRATORIA EN UCI

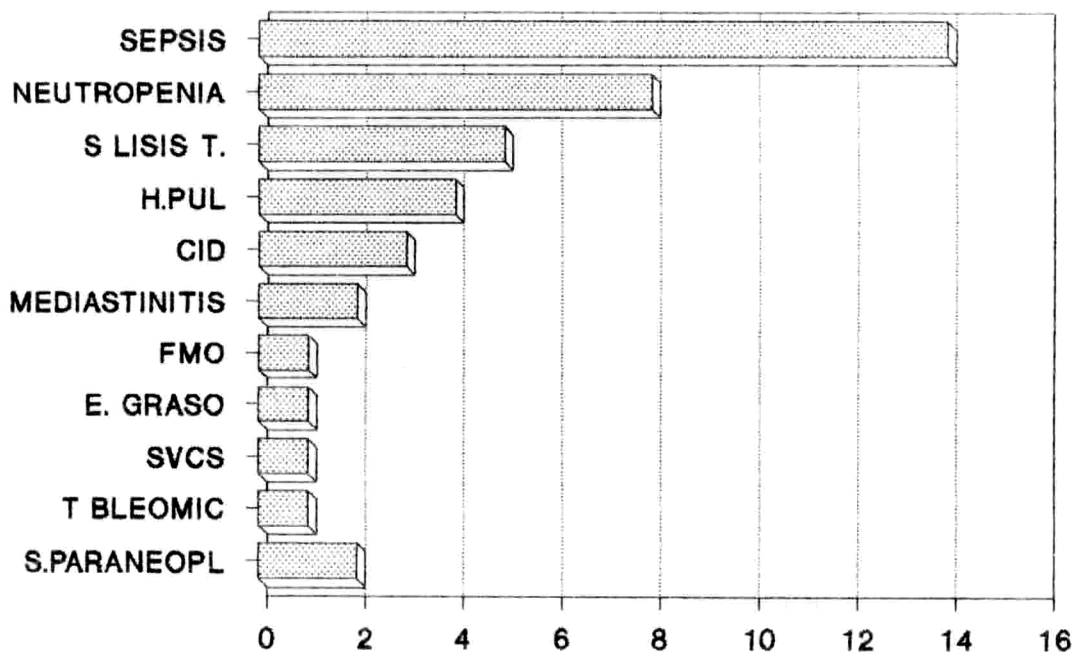
## DISTRIBUCION POR EDAD y SEXO



grafica 1

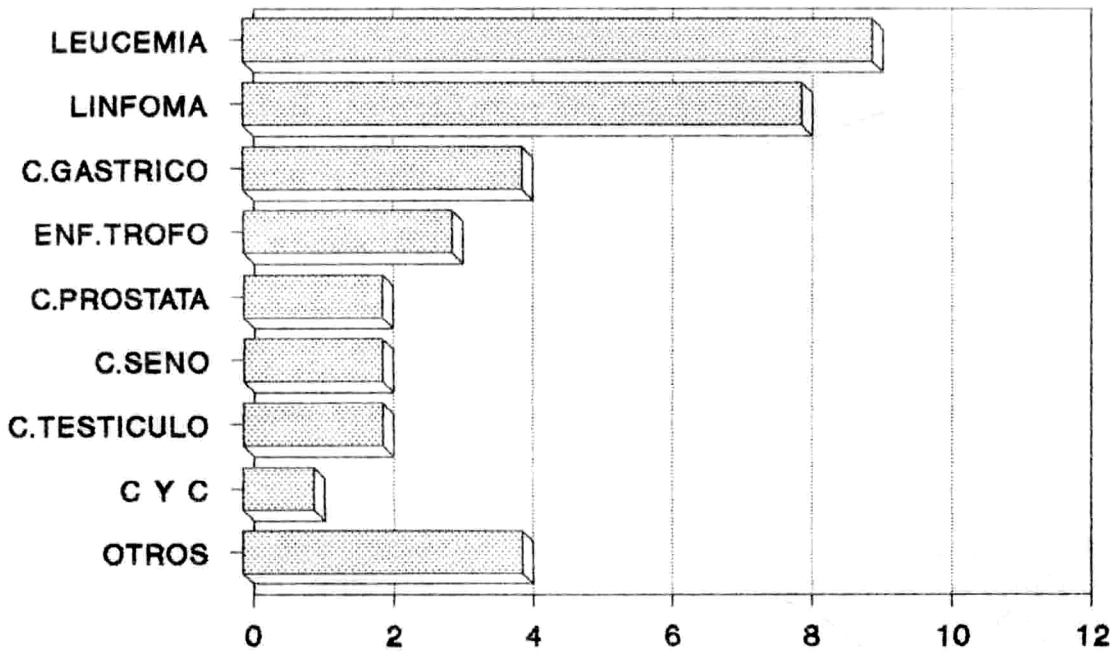
# FALLA RESPIRATORIA EN UCI

## DIAGNOSTICO MEDICO



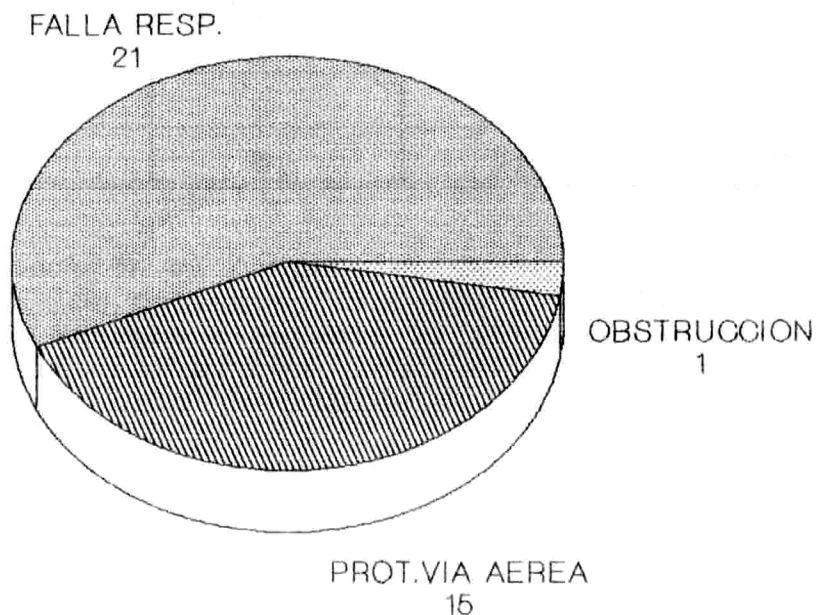
grafica 2

# FALLA RESPIRATORIA EN UCI DIAGNOSTICO ONCOLOGICO



grafica 3

# FALLA RESPIRATORIA EN UCI INDICACION V.MECANICA



grafica 4

La modalidad ventilatoria empleada con mayor frecuencia al ingreso fue ventilación sincronizada mandatoria intermitente (SIMV) en 21 ptes (56.7%), modo asistido controlado en 14 ptes (37.8%) Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) 2 ptes (5.4%) y al egreso en 18.9% se continuó con SIMV, 21.6% CPAP, 51.3% modo control, en 3 pacientes (8.1%) se empleó ventilación de alta frecuencia. (gráfica 5). La complicación con mayor frecuencia reportada fue extubación accidental en 5 ptes y barotrauma con neumomediastino en 1 paciente.

La relación de la presión arterial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>) no fue buen indicador pronóstico cuando se evaluó al ingreso a la UCI con un valor de p=0.74, no así cuando la evaluación se hizo al momento del egreso en el cual un valor de PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> menor de 150 se correlacionó con mayor probabilidad de muerte con un valor de p<0.04. (tabla 1)

En cuanto a la estancia hospitalaria en la unidad 10 ptes permanecieron entre 1 a 3 días (27.02%), 6 ptes de 4 a 6 días (16.2%) y más de 1 semana 14 ptes (40.5%) el tiempo promedio de permanencia en la UCI fue de 8.3 días. (gráfica 6)

Tabla 1

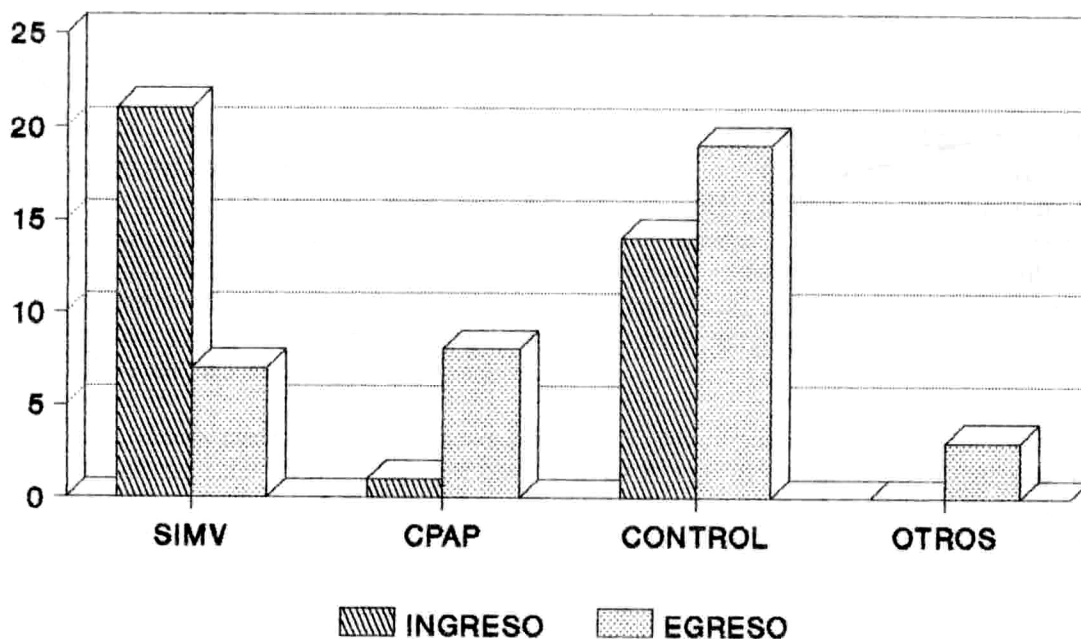
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	MEJORIA	MUERTE	TOTAL
< 150	2	15	17
>=150	6	14	20
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>29</b>	<b>37</b>

p=0.04

Se evaluó también el compromiso de otros sistemas que se presentó en los pacientes llevados a ventilación mecánica bien sea al ingreso o durante su permanencia en la unidad de cuidado intensivo, con los siguientes resultados: se encontró alteración hematológica definida por leucopenia

# FALLA RESPIRATORIA EN UCI

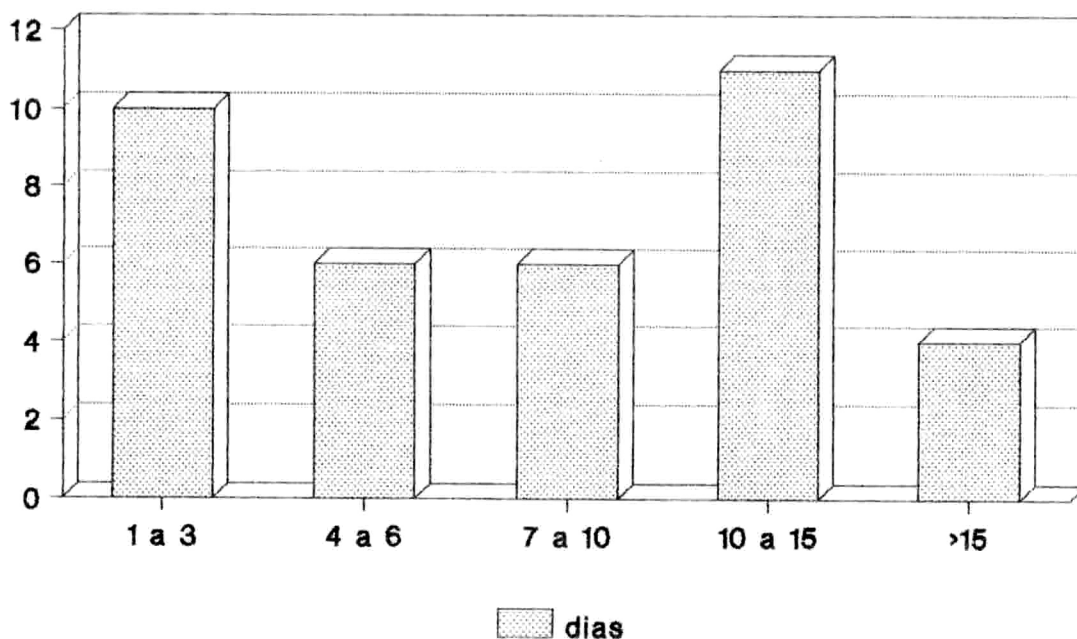
## MODALIDAD VENTILATORIA



grafica 5

# FALLA RESPIRATORIA EN UCI

## TIEMPO DE HOSPITALIZACION

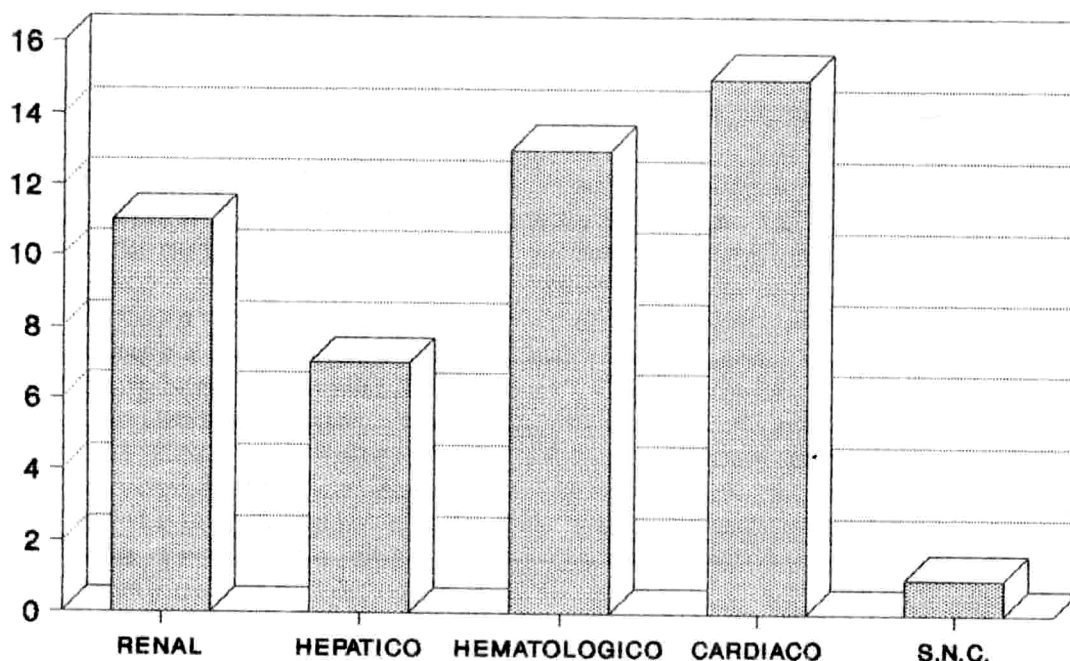


grafica 6

y/o trombocitopenia o a alteración en la pruebas de coagulación en 13 ptes (35.13%), alteración cardiocirculatoria en 15 ptes (40.54%), renal en 11 ptes (29.72%), falla hepática en 7 ptes (18.8%) y alteraciones del sistema nervioso central dado por cambios del comportamiento y síndrome convulsivo en 1 paciente; es de anotar que varios pacientes presentaron alteración en más de un sistema. (gráfica 7).

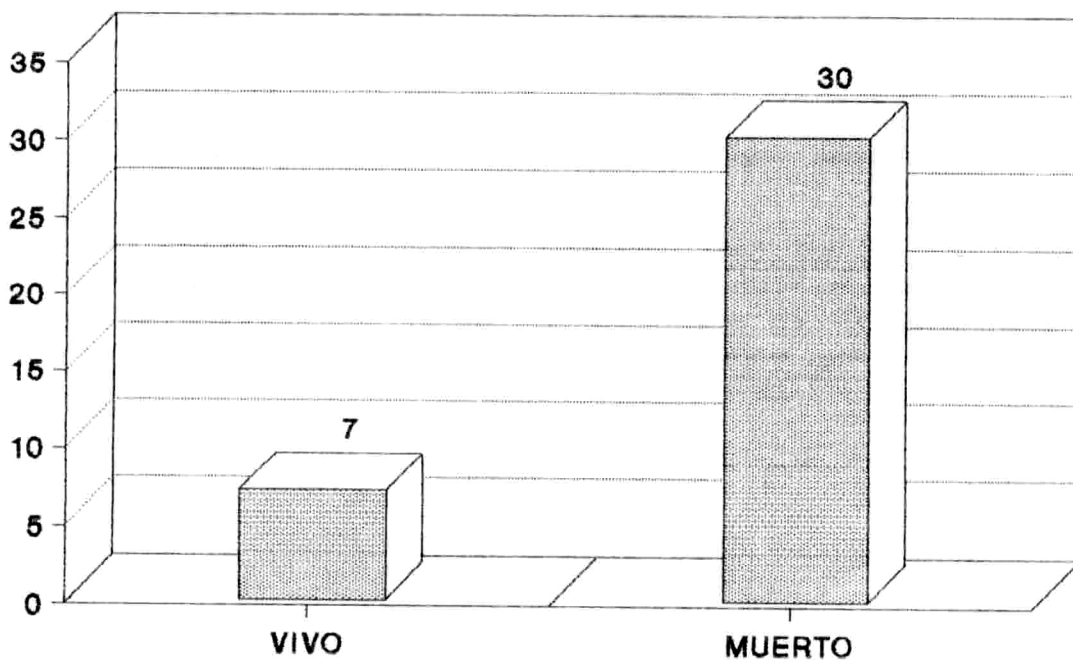
De los pacientes analizados se encontró una mortalidad global de 81% (30 ptes) (gráfica 8) de los cuales el 53% fallecieron por falla multiorgánica; cuando se evaluó la mortalidad por falla respiratoria según diagnóstico oncológico, se tomaron 2 grandes grupos, el primero aquellos tumores de origen hematológico y el segundo los tumores llamados sólidos, encontrándose que no había diferencia estadísticamente significativa en los grupos analizados 84.6% para el primer grupo y 86.6% para el segundo grupo con un valor de  $p=0.87$ .

# FALLA RESPIRATORIA EN UCI COMPROMISO OTROS SISTEMAS



grafica 7

# FALLA RESPIRATORIA EN UCI CONDICION AL SALIR



grafica 8

El desarrollo de falla respiratoria en los paciente con cáncer frecuentemente requiere la intervención en cuidado intensivo (1), En el presente trabajo distribución por sexo encontrada fué similar a la reportada en la literatura (1). No existió diferencia significativa en el número de pacientes que ingresaron con diagnóstico de neoplasia hematológica ( linfomas, leucemias etc) y pacientes que ingresaron con diagnóstico de tumores sólidos ( cáncer de seno, cáncer gástrico etc). En la mayoría de los casos existió otra patología asociada que contribuyó como causa de falla respiratoria, la condición más frecuente fue sepsis posiblemente debida al estado de inmunosupresión que puede producir el cáncer por si mismo (23) o asociada al tratamiento bien fuera quimioterapia y/o radioterapia, en el presente trabajo no se registró el germen causal de la infección en aquellos casos en los cuales se podría haber realizado un aislamiento apropiado por falta de un registro adecuado, sin embargo de acuerdo con las evaluaciones que ha llevado a cabo el comité de infecciones del instituto nacional de cancerología (24) los gérmenes que con mayor frecuencia se han aislado en la unidad de cuidado intensivo son Enterobacter SP. y Citrobacter SP. se podrían asumir también estos como la causa más frecuente de infección en el paciente en falla respiratoria en la UCI, teniendo en cuenta que existieron pacientes que ingresaron a la unidad ya con el diagnóstico clínico de infección. Se encontró un solo caso de paciente con síndrome neutropénico febril en quien se le diagnosticó aspergilosis pulmonar mediante broncoscopia y un caso de candidosis sistémica en una paciente con linfoma no Hodgkin de grado intermedio a quien se le identificó el hongo en secreción bronquial, orina y hemocultivos.

El síndrome de lisis tumoral fué la segunda condición asociada de ingreso a la unidad del paciente oncológico aunque por ella misma no es causa de falla respiratoria, (25) las alteraciones metabólicas que lo caracterizan pueden estar implicadas en la evolución del paciente.

La hemorragia pulmonar se asumió como causa de insuficiencia respiratoria en el 10.8% de los pacientes debida en la mayoría de los casos a trombocitopenia secundaria el tratamiento con quimioterapia más la presencia de hemoptisis, y dos casos más de pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional, sin embargo en algunos casos no existieron criterios concluyentes de dicha entidad, dado que tal como se reporta en la literatura la sola presencia de trombocitopenia no constituye diagnóstico de hemorragia pulmonar y puede encontrarse casos de sangrado alveolar sin hemoptisis (1,8,16,19), por lo tanto pudo existir algún grado de subregistro. No se encontraron casos de insuficiencia respiratoria debida a fenómenos de leucoestasis pulmonar.

Se encontró solo un caso de toxicidad por bleomicina que ingresó para soporte ventilatorio que recibió un dosis total acumulada del medicamento de 400 U, sin embargo esto no es un reflejo de la incidencia real de toxicidad pulmonar por quimioterapia ya que existen diferentes grados de lesión antes de llegarse a presentar falla respiratoria (13,14,15).

Solo se encontraron dos casos de insuficiencia respiratoria debido a síndromes paraneoplásicos (1 caso de S. de Guillain Barre y 1 caso de polimiositis asociado a cáncer de cervix) presentando alteración en la función muscular sin trastorno de la oxigenación; como es de esperarse la incidencia de los síndromes paraneoplásicos fué muy baja comparada con las otras patologías (21,22).

En cuanto a la indicación de ventilación mecánica un alto porcentaje de los pacientes ingresaron a la unidad de cuidado intensivo en condiciones en las cuales existieron factores diferentes a un compromiso pulmonar directo que llevó a requerir asistencia ventilatoria como es el caso de postoperatorio de toracofrenolaparotomía por cáncer de esófago, toracotomías, cirugía abdominal alta, disfunción neuromuscular etc. en los que se esperaba un riesgo mayor de desarrollar insuficiencia respiratoria. Los pacientes que ingresaron con diagnóstico de falla

respiratoria presentaron una mortalidad significativamente mayor. ( tabla 2), La relación PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> resultó ser un buen indicador pronóstico más tenido en cuenta de acuerdo a su comportamiento durante la hospitalización que como un valor único aislado al ingreso a la UCI (26).

Debido al compromiso existente en otros sistemas en el paciente hospitalizado en UCI no es posible establecer de manera independiente el pronóstico real de el paciente con falla respiratoria y debe analizarse en el contexto de el síndrome de falla multisistémica; en este trabajo la disfunción de varios órganos es similar al reportado en la literatura (2), sin embargo es de tener en cuenta que las alteraciones hematológicas encontradas bien sea trombocitopenia y/o leucopenia en la mayoría de los casos fueron debidas al tratamiento con quimioterapia y no como consecuencia de falla medular por un proceso infeccioso como habitualmente se informa en la literatura.

Tabla 2

INDICACION	MEJORIA	MUERTE	TOTAL
Edema pulmonar	0	1	1
Falla Resp.	2	16	18
Obstrucción	2	0	2
Protección	2	9	11
SDRA	1	4	5
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>30</b>	<b>37</b>

Valor de P= 0.082

Evolución de los pacientes admitidos a UCI según indicación de ventilación mecánica al ingreso.

Los pacientes con neoplasias hematológicas presentaron una mortalidad similar a la encontrada en los pacientes con tumores sólidos, contrario a lo reportado en la

literatura (1,2,16) es así que la mortalidad de los pacientes oncológicos admitidos a UCI es mayor que la de aquellos pacientes sin cáncer ( 57% vs 17% ), además la mortalidad de los pacientes con cáncer es de 75% y 25% con y sin falla respiratoria respectivamente. Los pacientes con cáncer pulmonar que requieren ventilación mecánica no relacionada con cirugía tienen menos del 10% de oportunidad de sobrevivir a su hospitalización y se ha encontrado 80% de mortalidad en los pacientes con neoplasias hematológicas admitidos a UCI.

## CONCLUSIONES

La falla respiratoria que se presenta en el paciente oncológico tiene un comportamiento y evolución particular debido a las condiciones propias de este tipo de patología. Existe predisposición a infecciones complicadas por el estado de inmunosupresión por el cáncer o a su tratamiento, hay mayor frecuencia de fenómenos hemorrágicos y manifestaciones pulmonares por toxicidad de medicamentos etc; todas estas condiciones hacen que el pronóstico de el paciente con enfermedad neoplásica que ingrese a una unidad de cuidado intensivo sea más sombrío.

En el presente trabajo se encontró una mortalidad global cercana al 80% que es muy superior comparada con el 50% de mortalidad informada en el paciente sin cáncer. Se encontró además que la falla respiratoria en el paciente oncológico puede ser multifactorial y por lo tanto es muy difícil establecer el valor pronóstico de manera individual para cada una de los factores enunciados.

Es necesario tener claridad en el criterio de admisión de un paciente oncológico que requiera ventilación mecánica con base en las condiciones generales, su pronóstico médico y oncológico a mediano y largo plazo; que se puede lograr aplicando algún método de evaluación estandarizado como la prueba TISS modificada para el paciente oncológico que se ha venido implementando en la unidad de cuidado intensivo del instituto nacional de cancerología  
(27)

## BIBLIOGRAFIA

1. Ingbar DH, White DA. Acute Respiratory Failure. Crit Care Clin. 1988;4:11-40
2. Schuster DP, Marion JM: Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. Outcome in patients with hematologic malignancy. Am J Med 1983;75:402-408.
3. Rinaldo JE, Christman JW. Mechanisms and mediators of the adult respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 1990;11:621-632
4. Beutler B, Cerami A. Cachectin more than a tumor necrosis factor. N Engl J Med 1987;316-320
5. Glauser FL, Fairman RP. The unestain role of the neutrophil in increased permeability pulmonary edema. Chest 1985;88:60-67
6. Ognibene FP, Martin SE, Parker MM et al. Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. N Engl J Med 1986;315:547-551.
7. Swensen SJ, Peters SG, LeRoy AJ, et al. Radiology in the intensive-care unit. Mayo Clin Proc 1991;66:396-410
8. Weinberger SE. Recent advances in pulmonary medicine. N Engl J Med 1993;328:1462-1470
9. Tsuno K, Miura K. et al Histopathologic pulmonary changes from mechanical ventilaton at high peak airwar presures. Am Rev Respir Dis 1991;143:1115-1120
10. Marcy TW, Marini JJ. Inverse ratio ventilation in ARDS: Rationale and implementation. Chest 1991;100:494-504
11. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F et al Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1993;328:399-405.

12. Bone RC. A new therapy for the adult respiratory distress syndrome ( ed ). N Engl J Med 1993;328:431-432
13. Rosenow EC, Myers JL, Swensen SJ, Pisani RJ. Drug-induced pulmonary disease: An update. Chest 1992;102:239-250.
14. Elysee J, Whittle J. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. Clin in Chest 1990;11:119-130
15. Bauer KA, Skarin L. Pulmonary complications associated with combination chemotherapy program containing bleomycin. Am J Med 1983;74:557-563
16. Wison WR, Cocherill FR, Rosenow EC. Pulmonary disease in the immunocompromised host, Mayo Clin Proc 1985;60:610-631
17. Fagon J, Chastre J et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1988;138:110-116
18. Masur H. Prevention and treatment of Pneumocystis pneumonia. N Engl J Med 1992;327:1853-1860
19. Ewan PE, Jones HA et al. Detection of intrapulmonary hemorrhage with carbon monoxide uptakes. N Engl J Med 1986;295:1391-1396
20. Marcus FS, Dandolos EM, Friedman MA. Meningeal carcinomatosis in breast cancer presenting as central hypoventilation: A case report with brief review of the literature. Cancer 1981;41:982-984
21. Jenkyn LR, Brooks PL, Forcier RJ et al: remission of the Lambert-Eaton syndrome and small cell anaplastic carcinoma of the lung induced by chemotherapy and radiotherapy. Cancer 1980;46:1123-1127.
22. Drachman D. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994;330:1797-1810.

23 Pizzo P. Freifeld A. et al Infections in cancer patient in Cancer: principles and practice of oncology. Devita VT. Hellman S. Rosenberg S. eds. JB Lippincott 1993;2292-2337.

24 Comite de infecciones Instituto Nacional de Cancerologia. Reporte anual 1993.

25 Silverman P, Distelhorst CW. Metabolic emergencies in clinical oncology. Sem in oncology 1989;16:504-515.

26 Bone RC. Maunder R. Slotman G et al An Early test of survival in patients with the Adult Respiratory Distress Syndrome; The PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> Ratio and its Differential Response to Conventional Therapy. Chest 1989;96:849-851

27 Rivera F. Manual de pautas y procedimientos en la unidad de cuidado intensivo; Instituto Nacional de Cancerología. 1992

I/230/994

- INSUFICIENCIA RESPIRATORIA
- NEOPLASMS
- SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA
- SINDROMES PARANEOPLASMICOS
- QUIMIOTERAPIA

Fernando Rivera Quintana

Instituto Nacional de Cancerología



INC002514