



REVISIÓN

Dificultad respiratoria en el niño con cáncer

A. García Salido*, M. Nieto Moro y J. Casado Flores

Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 7 de mayo de 2011; aceptado el 9 de junio de 2011

Disponible en Internet el 30 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Pediatría;
Oncología;
Dificultad
respiratoria;
Cuidados intensivos
pediátricos

KEYWORDS

Pediatrics;
Oncology;
Respiratory distress;
Pediatric critical care

Resumen La dificultad respiratoria es un fenómeno común en el niño con cáncer y supone la causa más frecuente de ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) en este grupo de pacientes. Su etiología es múltiple y requiere un tratamiento adecuado y precoz. En esta revisión se describen los cuadros más frecuentes de dificultad respiratoria en el niño con cáncer no sometido a trasplante de médula ósea comentando su clínica, diagnóstico y tratamiento.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Breathing difficulties in children with cancer

Abstract Respiratory distress is a common phenomenon in children with cancer. It is the most frequent cause of admission to the pediatric intensive care unit (PICU) in this group of patients. Its etiology is varied, and early and appropriate treatment is required. This review describes the most prevalent forms of respiratory distress in children with cancer without bone marrow transplantation. The symptoms, diagnosis and treatment are commented.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La dificultad respiratoria es un fenómeno común en el niño con cáncer y supone la causa más frecuente de ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) en este grupo de pacientes¹⁻⁵. Puede aparecer tanto al diagnóstico de la enfermedad, siendo en ocasiones el único síntoma, como a consecuencia del tratamiento, la evolución y las complicaciones de la misma^{2,3,6}.

Su etiología es múltiple y requiere un tratamiento adecuado y precoz⁴. Con esta revisión se describen los cuadros más frecuentes de dificultad respiratoria en el niño con cáncer comentando su clínica, diagnóstico y tratamiento inicial. Esta revisión se divide en tres apartados: emergencias oncológicas, infecciones y complicaciones derivadas del tratamiento. No se incluyen en este artículo los cuadros de dificultad respiratoria en pacientes trasplantados de médula ósea ya que estos, dadas sus características específicas, serán motivo de revisión independiente.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: citopensis@yahoo.es (A. García Salido).

Emergencias oncológicas

Son emergencias oncológicas todos los cuadros de dificultad respiratoria aguda derivados de la existencia de un cáncer^{2-4,7}. Esto puede ocurrir tanto al inicio como durante la evolución de la enfermedad. En todos los casos la clínica constituye el dato fundamental para el diagnóstico de sospecha siendo siempre el objetivo principal del tratamiento asegurar la vía aérea del paciente^{8,9}.

Síndrome de la vena cava superior y síndrome del mediastino superior

Ambos están producidos por el compromiso de espacio derivado del crecimiento tumoral en un cavidad con distensibilidad limitada (tórax, mediastino y región cervical). Generalmente están relacionados con linfomas Hodgkin, linfoma no Hodgkin¹⁰, leucemia linfoblástica aguda (LLA sobre todo de tipo T), sarcoma de Ewing (metástasis de tumores óseos), teratomas, tumores del tiroideos, rabdomiosarcomas y tumores neuroectodérmicos periféricos (PNET)^{2-4,11-13}.

La clínica consiste en disnea y ortopnea progresivas. Puede existir cefalea, visión borrosa, molestias cervicales y dolor torácico¹². Los signos cardinales de este tipo de cuadros son edema facial, plétora y, en ocasiones, cianosis perioral. Ante la obstrucción importante de la vía aérea aparece estridor junto con diaforesis^{1,2,4,11-14}.

Para realizar una primera aproximación diagnóstica se deben solicitar radiografías de tórax y cuello que informan acerca de la ventilación pulmonar y la disposición de partes blandas; además pueden ser útiles para establecer una sospecha etiológica como es el caso del ensanchamiento mediastínico en caso de linfomas tipo T². Se debe realizar una tomografía computarizada (TC) torácica para obtener una adecuada descripción anatómica. Hay que considerar la posible existencia de derrame pleural y pericárdico asociados al deficitario retorno venoso y una posible alteración de la contractilidad cardiaca por la restricción de espacio a la que se ve sometido el músculo cardiaco^{11,15}.

El tratamiento consiste en asegurar la permeabilidad de la vía aérea⁹. Después precisa del diagnóstico histológico de la masa que desencadenó la dificultad respiratoria (realización de punción aspiración de aguja fina o biopsia)^{11,16}. Ante la sospecha de tumor de células T debe evitarse en la medida de lo posible tanto la pleurocentesis como la pericardiocentesis por el riesgo de descompensación hemodinámica que implican estas técnicas¹³. El objetivo, una vez estabilizado el paciente, debe ser iniciar cuanto antes el tratamiento quimioterápico adecuado asociando si es necesario radioterapia local².

Hiperleucocitosis

Se define como la presencia de más de 100.000 leucocitos por microlitro de sangre periférica¹⁷. Ocurre en el 9-13% de las LLA siendo también frecuente en la fase crónica de la leucemia mieloide² (en este tipo de leucemias, con relación a una mayor tendencia al depósito y agregación de sus blastos, el riesgo de complicaciones hemorrágicas es mucho mayor¹⁸). Debido al aumento de células en el torrente sanguíneo se produce un incremento de la viscosidad que

facilita la leucostasis en aquellas zonas con capilares de pequeño diámetro¹⁹. Si esto ocurre en el tejido pulmonar, desencadena daño en la microcirculación, agregados leucocitarios y sangrado por daño endovascular¹⁹.

Aparece disnea e hipoxemia como consecuencia de la alteración en el intercambio gaseoso que desencadena el daño vascular. Se puede producir fallo cardiaco derecho, aun sin asociar daño pulmonar grave, debido al aumento de la presión capilar pulmonar por el estasis sanguíneo generado. Debe descartarse afección en otros órganos y sistemas producida por un mecanismo semejante al del daño pulmonar (trombosis de miembros inferiores o accidentes cerebrovasculares)¹⁹.

El diagnóstico se confirma con el hemograma aunque la clínica debe iniciar la sospecha. La radiografía de tórax no suele ser útil salvo en situaciones de gran edema pulmonar por fracaso cardiaco. Debe valorarse la realización de ecografía doppler ante la sospecha de alteración del flujo vascular en otras regiones del organismo. Del mismo modo ante la sospecha de accidentes cerebrovasculares estarían indicadas pruebas de imagen a este nivel (TC craneal en situación aguda o resonancia magnética con la evolución).

El objetivo principal del tratamiento debe ser disminuir la viscosidad sanguínea; para ello es fundamental realizar hiperhidratación mediante la perfusión intravenosa de soluciones glucohiposalinas (3 litros por metro cuadrado de superficie en 24 horas)^{9,20,21}. Se debe prestar atención a la concentración de los diferentes iones ante el riesgo de síndrome de lisis tumoral asociado a la ruptura celular (vigilar potasio y función renal)²². Tanto la leucoaféresis como la exosanguinotransfusión han sido utilizadas con éxito en este cuadro^{2,21}. Actualmente no existe un protocolo claro de aplicación de ambas técnicas siendo recomendadas ante la presencia de clínica compatible y mala respuesta al tratamiento de soporte inicial²⁰.

Disfunción pulmonar o de vía respiratoria por la presencia de tumor

Aparece ante masas ocupantes de espacio en la cavidad torácica (típico de teratoma y ganglioneuroma) o por la presencia de obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior (fibroma nasal, hemangioma, fibromatosis o adenopatías en caso de LLA o linfoma)²⁻⁴. Las enfermedades oncológicas que desencadenan este cuadro suelen presentar un crecimiento lento lo que permite una buena tolerancia hasta incluso el momento del diagnóstico. No generan una alteración del retorno venoso, como ocurre en el síndrome de la vena cava o mediastino superior ya descritos, sino que existe una dificultad al paso del aire por compresión tumoral directa¹⁵.

La clínica inicial consiste en signos y síntomas leves e inespecíficos (tos seca, sequedad de garganta, ronquido nocturno²³) que derivan de forma progresiva en dificultad respiratoria con disnea franca e incluso estridor en caso de compresión grave de la vía aérea^{2,7}. Puede producirse insuficiencia restrictiva pulmonar al generar un compromiso de espacio en la cavidad torácica (algunos tumores de localización abdominal, como ocurre con la gran hepatomegalia asociada a neuroblastomas en estadio IVs, también pueden

Tabla 1 Agentes frecuentes causantes de infección respiratoria en el niño con cáncer

Pacientes en los primeros momentos de tratamiento o con más de 500 neutrófilos totales	Pacientes con neutropenia prolongada o inmunosupresión intensa (menos de 100 neutrófilos totales o indetectables)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Citomegalovirus
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Adenovirus
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Virus herpes simples
<i>Escherichia coli</i>	<i>Aspergillus</i>	Herpesvirus humano 6
Diferentes especies de <i>Candida</i>	<i>Trichosporium</i>	Virus respiratorio sincitial
		Influenza
		Parainfluenza

producir fenómenos restrictivos semejantes a los de las masas localizadas en el abdomen²).

El diagnóstico se realiza con pruebas de imagen que permiten tanto estimar el tamaño tumoral como definir el grado de compresión que realizan (radiografía de tórax, ecografía y TC pulmonar)^{2,3,24}. Se debe obtener un diagnóstico preciso, ya que en el niño las tumoraciones originadas de manera primaria en el parénquima pulmonar son muy infrecuentes y su hallazgo puede modificar tanto el abordaje inicial como el tratamiento posterior¹⁵. Ante la presencia de dificultad respiratoria sin afección en el tórax no se debe olvidar que los pacientes con tumores localizados en el sistema nervioso central pueden sufrir hipoventilación debido a la lesión de los núcleos respiratorios localizados en el bulbo².

El tratamiento debe ofrecer bienestar respiratorio^{2,9}. La quimioterapia será iniciada precozmente siendo en ocasiones necesaria la realización de cirugía urgente^{7,15}. Puede ser obligatoria la intubación orotraqueal para asegurar la vía aérea que, debido al patrón restrictivo que presentan, puede dificultar tanto esta técnica como la posterior ventilación².

Infecciones

El tratamiento oncológico deriva en una inmunosupresión parcial o completa del paciente²⁵. Esto incrementa y facilita el desarrollo de infecciones siendo esto más acusado en niños neutropénicos (menos de 500 neutrófilos totales por microlitro de sangre periférica²).

Las infecciones respiratorias en el niño con cáncer son de una etiología múltiple y compleja²⁶ y producen una importante morbi mortalidad^{27,28} (hasta el 80% de los casos con clínica de sepsis asociada^{2,29}). Debido a los largos periodos de ingreso hospitalario y a la pobre situación inmunológica de base, los patógenos nosocomiales constituyen una causa frecuente^{27,28}. De forma práctica se pueden distinguir dos grupos de pacientes en función del grado de inmunosupresión que padezcan (tabla 1):

- Pacientes en los primeros momentos de tratamiento o con más de 500 neutrófilos totales: se sospecharán patógenos gramnegativos³⁰ (colonización de la vía aérea por parte de bacterias presentes en el aparato digestivo) y grampositivos (generalmente estafilococos o estreptococos) que

presentes en la piel producen infección a través de catéteres de acceso venoso central^{9,31}.

- Pacientes con neutropenia prolongada o inmunosupresión grave (menos de 100 neutrófilos totales o indetectables): se añaden gérmenes fundamentalmente oportunistas³⁰, como las infecciones fúngicas (*Candida* como especie más frecuente y *Aspergillus* como ejemplo de infección fúngica con elevada mortalidad y complicaciones³²⁻³⁴) y víricas (virus del grupo herpes o adenovirus). En todos estos casos debe iniciarse un tratamiento empírico precoz y adecuado^{9,28}.

Debido a la inmunosupresión existe escasa sintomatología inflamatoria (sin gran leucocitosis o incremento de reactantes de fase aguda) apareciendo como únicos signos y síntomas una discreta sensación de disnea, tos o ligeras molestias torácicas^{2,35,36}.

La radiografía de tórax es útil solo para realizar el control evolutivo de la enfermedad ya que puede no presentar cambios al inicio del cuadro por la incapacidad para producir consolidaciones e infiltrados leucocitarios^{28,32}. En el caso de aparecer estos, la disposición de los mismos puede ser útil para establecer un diagnóstico de sospecha (tabla 2)^{2,37}. La TC torácica es la herramienta más rentable para el diagnóstico precoz dado que puede mostrar alteraciones aun con radiografías normales^{2,28,32}.

Se debe realizar un soporte adecuado a la situación clínica del paciente optimizando la oxigenación. Se asegurará el bienestar respiratorio disminuyendo en la medida de lo posible la disnea existente (mascarilla con reservorio o ventilación no invasiva con presión positiva)^{2,3,35,38}. Cuando se precise ventilación mecánica suelen ser necesarias maniobras específicas de ventilación, aportes elevados de oxígeno, picos de presión altos y una presión positiva al final de la espiración (PEEP) superior a la comúnmente utilizada (valores que están situados entre 6 y 10 cmH₂O).

Resulta fundamental asociar un tratamiento empírico precoz en el que se combinen antibióticos, antivíricos y antifúngicos³⁹. Se nombran a continuación los fármacos más utilizados (tabla 3):

- Antibióticos: está indicado el uso de betalactámicos de amplio espectro, como cefepime, meropenem o imipenem^{39,40} asociados, en caso de sospecha

Tabla 2 Situación inmunológica, tipo de infiltrado y agente probable de infección respiratoria

	Paciente no neutropénico	Paciente neutropénico
Infiltrados parcheados o localizados	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella</i> <i>Legionella</i> Nocardia Micobacterias <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Cryptococcus immitis</i> <i>Aspergillus spp.</i> Virus respiratorio sincitial Influenza Adenovirus Citomegalovirus	Grampositivos Gramnegativos <i>Legionella</i> Nocardia Micobacterias <i>Aspergillus spp.</i> <i>Fusarium</i> <i>Scedosporium</i> <i>Zygomycetos</i> Virus respiratorio sincitial Influenza Adenovirus
Infiltrados difusos	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Moraxella</i> <i>Legionella</i> Nocardia Micobacterias <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> Citomegalovirus Adenovirus Virus herpes simples Virus respiratorio sincitial Influenza <i>Toxoplasma gondii</i>	Grampositivos Gramnegativos <i>Legionella</i> Nocardia Micobacterias <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> <i>Micoplasma pneumoniae</i>

de infección por grampositivo, a un glucopéptido (vancomicina)^{27,31,35,41}. Ante hipoxemia marcada sin gran afectación radiológica debe considerarse tratamiento con trimetropin sulfametoxazol por la posible infección por *Pneumocystis jirovecii*⁴².

- Antifúngicos: de inicio es común el uso de fluconazol (utilizado generalmente como profilaxis de infección fúngica, no útil en caso de infección por *Aspergillus*) que

será sustituido por anfotericina B (liposomal o lipídica), micafungina o voriconazol ante la sospecha de infección por un hongo no perteneciente a la especie de *Candida* o mala respuesta al tratamiento empírico inicial^{27,32,36}.

- Antivíricos: se usarán en caso de gran inmunosupresión o sospecha de infección vírica. Indicado el tratamiento con ribavirina ante la infección por virus respiratorio sincitial⁴³, del mismo modo se recomienda el

Tabla 3 Tratamiento empírico de las infecciones respiratorias en el niño con cáncer⁴⁷⁻⁴⁹

Cuadro clínico	Antimicrobianos recomendados (asociar uno de cada grupo)
Paciente con dificultad respiratoria	Cefepime, meropenem, imipenem, piperazilina-tazobactam Vancomicina, linezolid Amikacina
Paciente con dificultad respiratoria y alérgico a betalactámicos	Aztreonam Amikacina Vancomicina, teicoplanina, linezolid
Paciente con dificultad respiratoria sin respuesta a tratamiento empírico o sospecha de infección fúngica	Añadir al tratamiento antibiótico empírico: anfotericina B en formulación lipídica, micafungina (equinocandina) o voriconazol
Paciente con dificultad respiratoria y clínica compatible con infección vírica	Añadir al tratamiento antibiótico empírico: ribavirina y palvizumab (VRS), oseltamivir (virus influenza), cidofovir o ganciclovir (adenovirus), ganciclovir o foscarnet (virus herpes tipo 6), aciclovir (virus herpes simple)

Considerar la administración de factores de crecimiento hematopoyético en aquellos pacientes con neutropenia intensa.

Tabla 4 Dificultad respiratoria por quimioterapia

Fármaco	Frecuencia	Utilizado en...	Factores de riesgo	Cuadros típicos	Diagnóstico y tratamiento
Bleomicina	3-5%	Linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin	Pacientes cercanos a edad adulta; necesidad de oxigenoterapia; radiación de tórax previa; ciclos de menos de 6 meses de duración	Hemorragia alveolar difusa; neumonía intersticial; bronquiolitis obliterante	Clínica y radiografía de tórax inespecíficos; retirada del fármaco
Busulfan	Más del 50%, frecuente	Leucemia mieloide	Pacientes de muy corta edad; uso de radiación craneal concomitante o previa; uso de antraciclinas; aplicación de radiación torácica	Fibrosis pulmonar; infiltrados intersticiales	Clínica y radiografía de tórax inespecíficos; retirada del fármaco
Ciclofosfamida	Infrecuente	Linfoma Burkitt, cáncer óseo, leucemias, cáncer testicular		Hemorragia alveolar difusa; neumonía intersticial; bronquiolitis obliterante	Urticaria, angioedema y broncoespasmo; respuesta inicial al tratamiento con
Melfalan	Acontece entre 1-4 meses después de iniciar el tratamiento	Cáncer de ovarios		Hemorragia alveolar difusa; neumonía intersticial	corticoides Mal pronóstico; patrón reticular en radiografía de tórax; retirar el fármaco
Nitrosiureas	Frecuente, típico de trasplantados	Tumores del cerebro, enfermedad de Hodgkin, cáncer de ovarios		Hemorragia alveolar difusa; neumonía intersticial	Patrón reticulonodular en la radiografía de tórax, 60% responden al tratamiento con corticoides
Metotrexate	Infrecuente	Leucemia, osteosarcoma y tumores óseos		Edema no cardiogénico por hipersensibilidad	Suele mostrar afectación en la radiografía de tórax; retirar fármaco
Citarabina	Infrecuente	Leucemia aguda linfoblástica y mielocítica		Edema no cardiogénico; hemorragia pulmonar	Clínica y radiografía de tórax inespecíficos; retirada del fármaco
Ácido retinoico	Infrecuente	Leucemia promielocítica		Infiltrados pulmonares, derrame pleural	Clínica y radiografía de tórax inespecíficos; retirada del fármaco

tratamiento empírico con oseltamivir ante sintomatología gripal o pseudogripal como desencadenante del cuadro. Es común también el uso de ganciclovir o aciclovir ante posible neumonía por virus de la familia herpes^{27,32,36}.

Iatrogenia

El tratamiento utilizado en oncología deriva generalmente en una importante agresión al organismo. Los fármacos, la radioterapia o las intervenciones quirúrgicas¹² a las que son sometidos estos pacientes, pueden desencadenar de forma directa dificultad respiratoria.

La radioterapia, debido a la inflamación y posterior cicatrización que genera, produce sintomatología restrictiva, tanto por afectación directa del parénquima pulmonar como de las estructuras que lo rodean, y alteración de la difusión de los gases a través de la membrana alveolocapilar (se destruye esta y es sustituida por tejido conectivo)^{44,45}. La clínica es raramente aguda, siendo típica la tos seca con episodios que pueden ser confundidos con broncoespasmo². Es fundamental el uso de antiinflamatorios para mejorar la situación respiratoria de los niños afectados (corticoides inhalados, como budesonida, para tratamiento crónico profiláctico o sistémicos, como metilprednisolona, ante cuadros agudos)⁴⁶.

La quimioterapia es capaz de producir sintomatología respiratoria ya desde el inicio de su administración^{44,45}. Se debe mantener un alto índice de sospecha puesto que la disnea raramente será atribuida al uso de citostáticos debido a que las complicaciones anteriormente descritas en este capítulo son mucho más frecuentes. Para esto es útil conocer tanto las presentaciones típicas de cada cuadro (tabla 4) como los factores que facilitan su desarrollo (pacientes de muy corta edad, uso de radiación craneal concomitante o previa, uso de antraciclina y aplicación de radiación torácica)². El tratamiento se basa de forma general en la retirada del fármaco y la asociación de las medidas de soporte necesarias en cada caso (tabla 4)^{2,44,45,50}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimiento al equipo de médicos, enfermeros y auxiliares de la Unidad de Cuidados Intensivos y Oncohematología de nuestro hospital.

Bibliografía

- Leverger G, Sommelet D. Emergency in pediatric hematologic oncology. French Group for the Study of Cancers and Leukemias of the Child (CFECL). Arch Pediatr. 1999;6 Suppl 2:459s-60s.
- Meyer S, Reinhard H, Gottschling S, Nunold H, Graf N. Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients. Pediatr Hematol Oncol. 2004;21:175-95.
- Haut C. Oncological emergencies in the pediatric intensive care unit. AACN Clin Issues. 2005;16:232-45.
- Nazemi KJ, Malempati S. Emergency department presentation of childhood cancer. Emerg Med Clin North Am. 2009;27:477-95.
- Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Augerten A, Toren A, Harel R, Vardi A, et al. Acute respiratory distress syndrome in children with malignancy-can we predict outcome? J Crit Care. 2001;16:54-8.
- Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM. Multicenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. Pediatr Hematol Oncol. 2003;20:643-9.
- Jenney ME. Malignant disease and the lung. Paediatr Respir Rev. 2000;1:279-86.
- Schiller O, Schonfeld T, Yaniv I, Stein J, Kadmon G, Nahum E. Bi-level positive airway pressure ventilation in pediatric oncology patients with acute respiratory failure. J Intensive Care Med. 2009;24:383-8.
- Morrison RR, Lama E, García Salido A. Problemas respiratorios del niño con cáncer o sometido a trasplante de médula ósea. En: Casado Flores JC, Martínez de Azagra A, Serrano A, editores. Ventilación mecánica en recién nacidos, lactantes y niños. Madrid: Ergon; 2011. p. 201-8.
- Yellin A, Mandel M, Rechavi G, Neuman Y, Ramot B, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome associated with lymphoma. Am J Dis Child. 1992;146:1060-3.
- Dosios T, Theakos N, Chatziantoniou C. Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in superior vena cava obstruction. Chest. 2005;128:1551-6.
- Shibasaki M, Nakajima Y, Inami N, Shimizu F, Beppu S, Tanaka Y. Acute development of superior vena cava syndrome after pediatric cardiac surgery. Paediatr Anaesth. 2008;18:997-8.
- Bax KN. Re: Thoracoscopic-assisted central line placement for a thrombosed superior vena cava. J Pediatr Surg. 2009;44:1672-3.
- Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic pulmonary edema: an unusual and serious complication of anticancer therapy. Oncologist. 2001;6:153-61.
- Tino G. Clinical year in review I: lung cancer, interventional pulmonology, pediatric pulmonary disease, and pulmonary vascular disease. Proc Am Thorac Soc. 2007;4:478-81.
- Weitzman S, Grant R. Neonatal oncology: diagnostic and therapeutic dilemmas. Semin Perinatol. 1997;21:102-11.
- Piccirillo N, Laurenti L, Chiusolo P, Sorà F, Bianchi M, De Matteis S, et al. Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high-risk hyperleukocytosis. Am J Hematol. 2009;84:381-2.
- Mantadakis E, Samonis G, Kalmanti M. A comprehensive review of acute promyelocytic leukemia in children. Acta Haematol. 2008;119:73-82.
- Athale UH, Chan AK. Hemorrhagic complications in pediatric hematologic malignancies. Semin Thromb Hemost. 2007;33:408-15.
- Ozdemir MA, Karakukcu M, Patoroglu T, Torun YA, Kose M. Management of hyperleukocytosis and prevention of tumor lysis syndrome with low-dose prednisone continuous infusion in children with acute lymphoblastic leukemia. Acta Haematol. 2009;121:56-62.
- Ruiz Hernández AG. Síndrome de lisis tumoral. En: Domínguez Ortega GMCJ, de la Torre Espi M, editores. Manual de Urgencias Pediátricas. Madrid: Ergon; 2008. p. 313-23.
- Sargent JT, Smith OP. Haematological emergencies managing hypercalcaemia in adults and children with haematological disorders. Br J Haematol. 2010;149:465-77.
- Chin EA. A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested management strategies. ASDC J Dent Child. 1998;65:468-73.
- Stellato TA, Shenk RR. Gastrointestinal emergencies in the oncology patient. Semin Oncol. 1989;16:521-31.

25. Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. *Br J Cancer*. 2009;101 Suppl 1:56–10.
26. Rolston KV. The spectrum of pulmonary infections in cancer patients. *Curr Opin Oncol*. 2001;13:218–23.
27. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev*. 2008;29:12–23, quiz 4.
28. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:623–9.
29. Bindl L, Nicolai T. Management of septic shock and acquired respiratory distress syndrome in pediatric cancer patients. *Klin Padiatr*. 2005;217 Suppl 1:5130–42.
30. West DC, Marcin JP, Mawis R, He J, Nagle A, Dimand R. Children with cancer, fever, and treatment-induced neutropenia: risk factors associated with illness requiring the administration of critical care therapies. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20:79–84.
31. Okamoto Y, Ribeiro RC, Srivastava DK, Shenep JL, Pui CH, Razzouk BI. Viridans streptococcal sepsis: clinical features and complications in childhood acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:696–703.
32. Alvez F, Figueras C, Rosello E. Emerging invasive fungal infections. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:52, e1–e6.
33. Wright JA, Bradfield SM, Park JR, Hawkins DS. Prolonged survival after invasive aspergillosis: a single-institution review of 11 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25:286–91.
34. Takatsuka H, Wakae T, Mori A, Okada M, Fujimori Y, Takemoto Y, et al. Superior vena cava syndrome after bone marrow transplantation caused by aspergillosis: a case report. *Hematology*. 2002;7:169–72.
35. Morrison VA. An overview of the management of infection and febrile neutropenia in patients with cancer. *Support Cancer Ther*. 2005;2:88–94.
36. Dale DC. Advances in the treatment of neutropenia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3:207–12.
37. Oh YW, Effmann EL, Godwin JD. Pulmonary infections in immunocompromised hosts: the importance of correlating the conventional radiologic appearance with the clinical setting. *Radiology*. 2000;217:647–56.
38. Pancera CF, Hayashi M, Fregnani JH, Negri EM, Deheinzelin D, de Camargo B. Noninvasive ventilation in immunocompromised pediatric patients: eight years of experience in a pediatric oncology intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30:533–8.
39. Hawkins J. Supportive care: managing febrile neutropenia. *Paediatr Nurs*. 2009;21:33–7.
40. Slobbe L, Waal L, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJ. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropaenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer*. 2009;45:2810–7.
41. Laoprasopwattana K, Pruekprasert P, Laosombat V, Wongchanchailert M. Clinical outcome of febrile neutropenia in children with cancer using ceftazidime and aminoglycosides. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:595–606.
42. Pyrgos V, Shoham S, Roilides E, Walsh TJ. Pneumocystis pneumonia in children. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10:192–8.
43. Tasian SK, Park JR, Martin ET, Englund JA. Influenza-associated morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:983–7.
44. Parisi MT, Fahmy JL, Kaminsky CK, Malogolowkin MH. Complications of cancer therapy in children: a radiologist's guide. *Radiographics*. 1999;19:283–97.
45. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury. *Curr Opin Oncol*. 2001;13:242–8.
46. Kim R, Meyer KC. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2:319–38.
47. Paulus S, Dobson S. Febrile neutropenia in children with cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2009;634:185–204.
48. Andre S, Taboulet P, Elie C, Milpied N, Nahon M, Kierzek G, et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. *Crit Care*. 2010;14:R68.
49. Mensa Pueyo JGAJ, García Sánchez J, Letang Jiménez de Anta E, López Suñé E. *Guía de terapéutica antimicrobiana 2010*. 10^a ed. Barcelona: Editorial Antares; 2010.
50. Dai MS, Ho CL, Chen YC, Kao WY, Chao TY. Acute respiratory distress syndrome following intrathecal methotrexate administration: a case report and review of literature. *Ann Hematol*. 2000;79:696–9.