

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN

Evento vascular cerebral hemorrágico como complicación en paciente con leucemia mieloide crónica

Hemorrhagic stroke as a complication in chronic myeloid leukemia patient

Andrea Almada-Medina,¹ Nancy Esmeralda Alvarado-Sánchez,¹ Miguel Ángel Caballero-Campos,¹ Esmeralda Lugo-Macías¹

Editora: María Fernanda Barboza-Dávalos¹

Revisora: Viviana Cordero-Ordaz²

Recibido en enero 16, 2020; revisado, septiembre 18, 2020; aceptado, marzo 1, 2021; publicado, enero 1, 2022.

Cómo citar este artículo: Almada-Medina A, Alvarado-Sánchez NE, Caballero-Campos MA, Lugo-Macías E. Evento vascular cerebral hemorrágico como complicación en paciente con leucemia mieloide crónica. *Ósmosis Revista Médica Estudiantil*. 2022; 1(1): 55-64.

La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es un proyecto de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

Keywords

Cerebrovascular Disease
Intracranial Hemorrhage
Stroke
Chronic Myeloid Leukemia
Case Study

Correspondencia:

Nancy Esmeralda Alvarado-Sánchez
alvaradosanchez.nancyesmeralda@gmail.com

¹Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco, México

²Hospital General del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado "Tláhuac", Servicio de Hematología Pediátrica, Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Ciudad de México, México

Abstract

A 28-year-old female patient with a previous diagnosis of chronic myeloid leukemia (CML) is presented with a 11 days progression of a condition characterized by mucocutaneous bleeding, headache, retro-orbital pain, hyperthermia, and generalized violaceous petechiae, along with nausea and vomiting. Once hospitalized and after receiving a tyrosine kinase inhibitor (TKI) as a treatment for accelerated phase CML, identified from hematic biometry and a histopathological study of bone marrow, she presented with neurological impairment, dysarthria, projectile vomiting, diminished gross motor function and symmetrical diminished muscular strength in extremities. Cranial computerized tomography (CT) revealed an intracerebral hemorrhage on the left basal ganglia.

This case implies the recognition of a hemorrhagic stroke as a complication of the leukostasis caused by CML in association with the use of TKI. The review of the attached literature seeks to demonstrate the relationship between the pathophysiology of both disorders, the hematological one and stroke; which, even if they are unusual in combination, can condition an unfavorable prognosis and determine the patient's final state.

Resumen

Se presenta paciente femenino de 28 años con previo diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) y un padecimiento actual de 11 días de evolución caracterizado por sangrado mucocutáneo, cefalea, dolor retroocular, hipertermia y petequias violáceas generalizadas, más náusea y vómito. Una vez hospitalizada y después de haber recibido un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) como tratamiento para LMC en fase acelerada identificada a partir de biometría hemática y estudio histopatológico de médula ósea, presentó deterioro del estado neurológico, disartria, vómito en proyectil, dificultad en funciones motoras gruesas y fuerza muscular disminuida de forma simétrica en extremidades. La tomografía computarizada (TC) craneal evidenció hemorragia intraparenquimatosa a nivel de ganglios basales izquierdos.

Este caso supone el reconocimiento de un evento vascular cerebral (EVC) hemorrágico como complicación del estado de leucostasis propiciado por la LMC aunado al uso de TKI. La revisión de la bibliografía adjunta busca demostrar la relación entre la fisiopatología de ambos trastornos, hematológico y vascular cerebral; los cuales, aún de ser inusuales en combinación, pueden condicionar un pronóstico poco favorable y determinar el estado final de la paciente.

Palabras clave: Enfermedad Vascular Cerebral (EVC), Hemorragia Intracraneal, Infarto Cerebral, Leucemia Mieloide Crónica (LMC), Estudio de Caso.

Introducción

Se presenta a paciente femenino de 28 años con leucemia mieloide crónica (LMC) previamente diagnosticada, ahora en fase acelerada con anemia severa progresiva, trombocitopenia e hiperleucocitosis; lo que condicionó además un estado de leucostasis. El tratamiento para la LMC incluyó imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa (TKI; por sus siglas en inglés, *Tyrosine Kinase Inhibitors*), pero la respuesta fue desfavorable. En congruencia con los signos neurológicos con los que cursó, la tomografía computarizada (TC) craneal evidenció una hemorragia intraparenquimatosa correspondiente a un evento vascular cerebral (EVC).

Este caso refuerza la evidencia previa acerca de los EVC hemorrágicos asociados a vasculopatía; en este caso, secundaria al tratamiento con TKI (1). Dicho fármaco es el elemento más relevante dentro del vínculo de la LMC y el EVC hemorrágico, puesto que los TKI tienen el potencial de causar hemorragias intraparenquimatosas a consecuencia de sus diversas interacciones, dentro de las que se incluye su interferencia en la homeostasis plaquetaria. Estos efectos adversos son reversibles con ajuste de dosis y/o interrupción temporal del tratamiento (2,3).

Reporte de caso

Paciente femenino de 28 años, originaria y residente de Guadalajara, Jalisco. Ingresa al servicio de urgencias del Hospital Civil Juan I. Menchaca por sangrado transvaginal, gingivorragia, cefalea intensa, dolor retroocular, hipertermia y petequias violáceas generalizadas y difusas en extremidades inferiores, superiores y tórax anterior de 11 días de evolución.

En este servicio presenta náusea y vómito en cinco ocasiones. Se sospecha de una infección por dengue por el cuadro hemorrágico y febril que presentaba. Es valorada por el servicio de epidemiología, se solicitan serologías para dengue, con resultados negativos; se mantiene en observación y es valorada por el servicio de hematología.

Además de la identificación de una anemia severa en el frotis de sangre periférica realizado, también se reportaron blastos, hallazgo correspondiente con una agudización de una LMC diagnosticada en el 2016 y que le ameritó múltiples hospitalizaciones en años pasados. Sin relevancia en antecedentes personales no patológicos y gineco-obstétricos.

A la exploración física, se valoró tensión arterial de 108/74 mmHg, frecuencia respiratoria de 18 por

Evento vascular cerebral hemorrágico como complicación en paciente con leucemia mieloide crónica

minuto, frecuencia cardiaca de 84 latidos por minuto, temperatura de 37.2°C. La paciente se encontraba orientada en las tres esferas, somnolienta, con palidez generalizada en piel y facies de dolor. Presencia de petequias difusas en paladar blando.

Tórax simétrico con presencia de lesiones petequiales violáceas diseminadas no palpables, de aproximadamente 2 mm de diámetro de predominio anterior. Extremidades superiores con presencia de petequias de distribución uniforme con las mismas descripciones ya mencionadas; sensibilidad presente y fuerza muscular simétrica 3 de 5 en escala de Daniels. Extremidades inferiores con petequias de predominio distal anterior, sensibilidad presente y fuerza muscular simétrica 2 de 5 en escala de Daniels. Reflejos osteotendinosos normales. Marcha no valorable. Glasgow de 14 (O3, V5, M6) con tendencia a la somnolencia. Pares craneales con funcionalidad respetada. Signo de Babinski presente.

Dentro de los estudios paraclínicos (ver tabla 1), se revelaron datos característicos de anemia macrocítica, con un conteo eritrocitario, hemoglobina y hematocrito por debajo de los niveles de referencia.

El reporte histopatológico de médula ósea reveló hiper celularidad (con presencia de mieloblastos), megacariocitos con cambios displásicos, serie eritrocítica moderadamente disminuida, serie granulocítica marcadamente aumentada en diferentes estadios de maduración con predominio de neutrófilos, mielocitos, metamielocitos y bandas. La serie linfocítica no fue valorable, y no se observaron células plasmáticas. La impresión diagnóstica fue de LMC en fase acelerada.

Fue tratada en el servicio de hematología con imatinib para la LMC, sin embargo, fracasó. Pues la progresión de la agudización continuó con anemia severa progresiva, trombocitopenia e hiperleucocitosis, misma que avanzó a su fase sintomática, la leucostasis.

En su segundo día de hospitalización presentó deterioro del estado neurológico, disartria y dificultad en funciones motoras gruesas, así como vómito en proyectil en tres ocasiones. En el tercer

día, en el servicio de medicina interna se le realizó una TC craneal por sospecha clínica de EVC secundaria a leucostasis.

La TC mostró una hemorragia intraparenquimatosa en la región de los ganglios de la base izquierdos con desviación de la línea media hacia la derecha. Se observó una zona hiperdensa que, por su efecto de masa, provocó compresión parcial de los ventrículos laterales (ver ejemplo en la figura 1). El pronóstico fue desfavorable.

Lamentablemente este caso clínico presenta limitaciones ya que no se pudo continuar con el seguimiento de la paciente, ni se tiene más información sobre el abordaje terapéutico y las decisiones clínicas tomadas posteriormente.

Prueba de laboratorio	Resultado
Eritrocitos	2.3 millones/ μ L
Hemoglobina	8.30 g/dL
Hematocrito	24.45%
Plaquetas	36.5 mil/ μ L
Leucocitos	398.40 mil/ μ L
VCM	107.7 fL
ADE	16.6%
Glucosa	105 mg/dL
Urea	21.4 mg/dL
Creatinina	0.72 mg/dL
Fósforo	1.9 mg/dL
Magnesio	1.9 mmol/L
Calcio	8.8 mg/dL
Cloro	102 mmol/L
Potasio	3.2 mmol/L
Sodio	136 mmol/L
TP	15.9 seg.
TTPa	28.3 seg.
Fibrinógeno	452 mg/dL

Tabla 1. Estudios de laboratorio de la paciente.

VCM: volumen corpuscular medio. ADE: ancho de distribución eritrocitaria. TP: tiempo de protrombina. TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

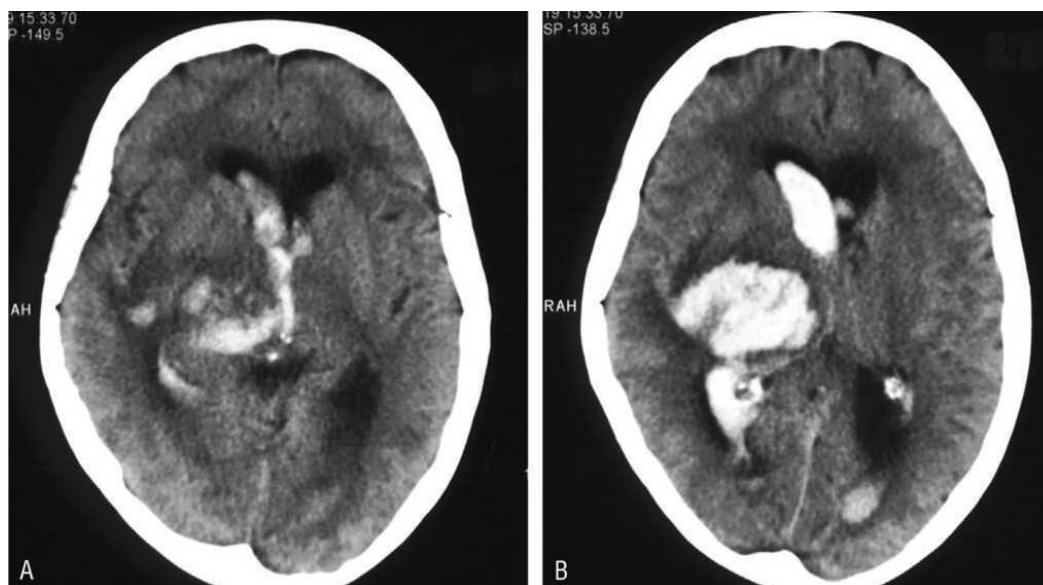


Figura 1. Hemorragia intraparenquimatosa en la región de la base de los ganglios que desplaza la línea media. Tomado de Escudero *et al.* (4)

Discusión

Epidemiología

A nivel global, la LMC representa aproximadamente el 15-20% de las leucemias en adultos, con una incidencia anual de 1 a 2 casos por cada 100,000 habitantes y un ligero predominio masculino (1).

Por otro lado, respecto a la incidencia global de los EVC hemorrágicos (intracerebral y subaracnoideo), esta es del 32%, la cual aumenta en países con bajos ingresos. Además, el riesgo de sufrir un EVC a lo largo de la vida, tanto en hombres como en mujeres a partir de los 25 años es del 25% y se perfila como la segunda causa más común de mortalidad y de discapacidad (5).

En México, la tasa de mortalidad anual por EVC fue de 28.96 casos por cada 100,000 habitantes en el año 2017, representando el 5.15% de las defunciones totales (6). Por lo tanto, debe considerarse como un problema actual de salud pública, ya que ocupa el segundo lugar dentro de las principales causas de defunción con una tendencia creciente y sostenida (7).

Etiopatogenia

El EVC es una lesión neurológica aguda que ocurre como resultado de isquemia o hemorragia. Esta última, puede desarrollarse como una

hemorragia intracerebral o como una que tenga lugar en el espacio subaracnoideo (5).

Las etiologías más comunes para una hemorragia intracerebral -la que generalmente deriva de arteriolas y arterias pequeñas- incluyen vasculopatía hipertensiva, trauma, diátesis hemorrágicas, angiopatía amiloide, uso ilícito de drogas (anfetaminas y cocaína) y malformaciones vasculares, siendo causas menos frecuentes el sangrado en tumores, ruptura aneurismática y vasculitis (6). Los eventos adversos vasculares, los cuales van desde cambios periféricos hasta vasculopatías cerebrales, son un problema emergente en pacientes con LMC que reciben como tratamiento TKI (1). Pacientes con LMC en fase acelerada han presentado hemorragias intraparenquimatosas asociadas a algunos TKI, siendo el más común el dasatinib con un total de 12-40% de sangrados como eventos adversos reportados, seguido por el imatinib con 2-21% y el nilotinib con un 1-3%; sin embargo, la incidencia de este tipo de eventos sigue siendo un debate (2).

La LMC es un trastorno mieloproliferativo asociado con el cromosoma Filadelfia t(9;22)(q34;q11) que produce el gen de fusión BCR-ABL1 (por sus siglas en inglés, *Breakpoint Cluster Region-Abelson Murine Leukemia*). Dicho producto génico único comprende una tirosina cinasa constitutivamente activa que produce una señal

Evento vascular cerebral hemorrágico como complicación en paciente con leucemia mieloide crónica

proliferativa continua y mecanismos antiapoptóticos de la línea mieloide que resulta en las manifestaciones clínicas de LMC (2).

La LMC puede encontrarse en tres fases: crónica, acelerada y blástica. Alrededor del 90% de las personas son diagnosticadas en la fase crónica, pero en el curso natural de la enfermedad la LMC avanza, con o sin tratamiento activo, a fase acelerada (10-15% son diagnosticados en esa fase). Esta agudización se caracteriza por un incremento de blastos del 10-19% en la sangre periférica, $\geq 20\%$ basófilos en sangre periférica, plaquetas $< 100,000$ o $> 1,000,000/\text{microL}$, esplenomegalia progresiva y/o aumento del recuento de glóbulos blancos, con riesgo de sufrir hiperleucocitosis (2,8).

La hiperleucocitosis, definida como un recuento de leucocitos $> 100,000/\text{microL}$, es una anomalía en las pruebas de laboratorio que en su fase sintomática -leucostasis- se observa predominantemente en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), y en menor medida en la LMC con crisis blástica (blastos $\geq 20\%$ en sangre periférica o médula ósea) (9). Esta acumulación de células blásticas leucémicas, menos deformables que los leucocitos maduros, dentro de la luz vascular capilar forman tapones que impiden el flujo sanguíneo e incrementa la viscosidad sanguínea en la microcirculación (8).

Se sugiere que la hipoxemia local y las interacciones adhesivas entre los blastos leucémicos y el endotelio vascular ocasiona la producción de varias citocinas y moléculas de adhesión que resulta en un daño endotelial y hemorragias posteriores que se potencializan con los efectos adversos del tratamiento con TKI; ya que se cree que estos fármacos debilitan a las células endoteliales. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico sigue bajo investigación (8). Este daño en la microcirculación junto con la diátesis hemorrágica finalmente resulta en manifestaciones neurológicas y pulmonares que pueden conducir a una hemorragia intracraneal y fracaso respiratorio, respectivamente (9,10).

Existe evidencia de que algunos TKI utilizados para tratar la LMC inducen disfunción plaquetaria, la que hace propenso al paciente a padecer

sangrados incluso en ausencia de trombocitopenia. Aunque los TKI bloquean primordialmente el inicio de la ruta BCR-ABL, se entiende que sus efectos en otras vías de señalización pueden contribuir a sus variados efectos clínicos y secundarios (11). Por ejemplo, el dasatinib es un TKI del que se han reportado casos de hemorragias intracerebrales. Esto debido a su efecto inhibitorio en cinasas clave en la homeostasis plaquetaria, como en las *Src Family Kinases* (SFK). Cuya familia de genes codifica a las proteínas Lyn y Fyn, que desempeñan papeles críticos en la activación plaquetaria temprana por la glucoproteína VI (9). También se ha reportado al imatinib como productor de anomalías en las pruebas de agregación plaquetaria en estimulación con ácido acetilsalicílico, aunque por sí solo no se le ha asociado con eventos hemorrágicos (12). Cabe destacar que esta toxicidad hematológica suele ser reversible con ajuste de dosis y/o interrupción temporal del tratamiento (13).

Manifestaciones clínicas

En pacientes con LMC en fase acelerada, además de poder presentar la clínica asociada a la enfermedad, como fatiga (34%), malestar (3%), pérdida de peso (20%), sudoración excesiva (15%), plenitud abdominal (15%) y episodios de sangrado debido a disfunción plaquetaria (21%), es característica una esplenomegalia progresiva (2). En esta etapa agudizada de la enfermedad, se atribuye que el 80% de los cuadros febriles que acompañan a la leucostasis pueden deberse a este estado inflamatorio asociado a hiperleucocitosis o a una infección concurrente (9).

Los principales síntomas clínicos y causas de muerte prematura relacionados con la leucostasis son los referentes a la afectación del sistema nervioso central (aprox. 40%) y de pulmones (aprox. 30%) (9). Los signos y síntomas neurológicos generalmente incluyen cambios visuales, dolor de cabeza, mareo, tinnitus, inestabilidad de la marcha, confusión, somnolencia y, ocasionalmente, coma (9).

Y en un sentido más específico, dependiendo de la topografía y el tamaño del hematoma intracerebral serán los signos y síntomas que el paciente presente; de manera inversa, los datos

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN. Almada-Medina A *et al.*

obtenidos a partir de la historia clínica pueden permitir sospechar de la zona afectada previo a la TC diagnóstica (ver tabla 2) (9).

Estos signos y síntomas usualmente aparecen de forma progresiva en minutos o pocas horas, a diferencia de las hemorragias subaracnoideas, en las cuales aparecen en su totalidad desde el inicio. Cefalea, vómitos y disminución del nivel de conciencia se desarrollan si la hemorragia se vuelve lo suficientemente grande, siendo más común en las hemorragias cerebelosas y lobulares (15).

Dicho esto, además de la concordancia que hay entre la clínica de sangrado mucocutáneo, palidez e hipertermia que la paciente cursó con la disfunción plaquetaria, anemia e hiperleucocitosis (componentes de la fase acelerada de la LMC), la somnolencia, cefalea intensa, vómitos en proyectil y paresia en extremidades que en ella se describió coincide a su vez con las manifestaciones de un EVC hemorrágico con afectación de los ganglios basales izquierdos.

Diagnóstico

En el caso de la sospecha clínica de un EVC, el diagnóstico rápido es esencial para contrarrestar a la alta frecuencia de empeoramiento que puede ocurrir durante las primeras horas de evolución y al impacto en el pronóstico funcional que un abordaje tardío puede acarrear (16).

En primer lugar, se debe realizar la historia clínica con especial interés en la hora de inicio de los síntomas y en la información acerca de los antecedentes para la sospecha de un posible diagnóstico etiológico. En caso de un EVC hemorrágico, además de la disminución del nivel de conciencia, aquella sintomatología que incluya cefalea y/o vómitos (presentes aproximadamente en el 50% de los pacientes) permite una mayor sospecha de una hemorragia cerebral que de un ictus isquémico (presentes solo en el 17%) (15,16).

En la exploración física los signos vitales están alterados; es común encontrar presión arterial

Topografía de la hemorragia	Signos y síntomas
Putamen (40-50%)	Defecto motor contralateral ligero o severo, hemianestesia, hemianopsia homónima, desviación conjugada de la mirada y depresión de la vigilia.
Lobar (20-50%)	<ul style="list-style-type: none">• Frontal: hemiparesia de predominio facio-braquial, reflejos arcaicos de presión palmar, afasia motora (si se afecta hemisferio dominante).• Parietal: parálisis contralateral, agrafia, acalculia, agnosia digital, apraxia.• Temporal: hemianopsia homónima superior, trastornos de la memoria, afasia sensitiva (si se afecta hemisferio dominante).• Occipital: hemianopsia homónima contralateral, alexia (si se afecta hemisferio dominante).
Tálamo (5-20%)	Predomina la hemianestesia con disestesias sobre la hemiparesia, alteraciones de la mirada vertical con desviación de los ojos hacia abajo y adentro (si se extiende al tallo cerebral alto o región diencefálica), pupilas pequeñas y sin responder a la luz.
Cerebelo: núcleo dentado, hemisferio y cuarto ventrículo hasta tegmentum pontino (10%)	Aparición brusca de vómitos, vértigos, cefaleas, ataxia de la marcha con imposibilidad de esta y nistagmos. Puede presentar parálisis de los nervios craneales VI y VII por compresión de la protuberancia. Si se abren al cuarto ventrículo se asocian a hidrocefalia aguda y alteraciones graves de la conciencia.
Puente (5-10%)	Trastornos focales de pares craneales, alteraciones de los movimientos oculares, pupilas hiperreactivas, movimientos oculares horizontales ausentes, parálisis facial, sordera y disartria (si el paciente está consciente) hasta coma, paro respiratorio y muerte súbita. Mortalidad del 80% en las primeras 48 horas.

Tabla 2. Signos neurológicos de acuerdo con la zona anatómica afectada en un EVC hemorrágico. Información de Santos *et al.* (14)
EVC: Evento vascular cerebral

elevada (90% de los casos) para abastecer la perfusión cerebral y una frecuencia respiratoria disminuida por hipoventilación (16). El examen neurológico confirma los hallazgos de la historia clínica y proporciona información cuantificable para una evaluación adicional. Se recomienda utilizar la Escala NIHSS (por sus siglas en inglés, *National Institute of Health Stroke Scale*) para valorar si el EVC es leve, moderado o severo (17).

Para el diagnóstico definitivo de hemorragia intracerebral y diferenciarla de una subaracnoidea o de un ictus isquémico, se debe realizar un estudio urgente de neuroimagen a través de una TC o resonancia magnética (RM) (15,16,18). La TC sin contraste (sensibilidad 92.9% y especificidad 100%) es el estudio más ampliamente utilizado para evaluar la presencia aguda (primeras 6 horas) de una hemorragia intracerebral; esta permite definir el tamaño, la ubicación de la hemorragia, la extensión al sistema ventricular, presencia de edema circundante y/o herniaciones. La sangre hiperaguda aparece hiperdensa a menos que el paciente tenga una anemia grave, en cuyo caso podría parecer isodensa (15,16,18).

Aunque la RM tiene una sensibilidad y especificidad del 100% y permita la detección de hemorragias antiguas además de las recientes, la TC tiene mayor disponibilidad, menor coste y tiempo de realización, por lo que su uso es más extendido que el de la RM (15,16,18).

Además de las imágenes cerebrales urgentes, son obligatorias en todos los pacientes con deterioro neurológico repentino o EVC estudios de laboratorio que permitan encontrar una etiología posible. Estos estudios incluyen saturación de oxígeno, electrocardiograma, biometría hemática, medición de troponinas, tiempo de protrombina e INR y tiempo de tromboplastina parcial activado.

Así mismo, se pueden realizar los siguientes estudios en pacientes seleccionados: química sanguínea, pruebas de función hepática, cribado toxicológico, gasometría arterial, radiografía simple de tórax (si se sospecha de enfermedad pulmonar), punción lumbar (si se sospecha de hemorragia subaracnoidea con TC negativa), y análisis de orina o hemocultivos si el paciente presenta fiebre (17).

Tratamiento

La leucostasis constituye una emergencia médica debido a su alta mortalidad en la primera semana de presentación (20-40% de los pacientes mueren cuando hay compromiso neurológico, y 90% cuando desarrollan también una insuficiencia respiratoria), por lo que se debe estabilizar al paciente y reducir el recuento de glóbulos blancos. Para lo cual se realiza una citorreducción rápida con quimioterapia de inducción (9).

La citorreducción a partir del uso de quimioterapia (hidroxiurea) o leucaféresis ha demostrado mejorar la supervivencia al disminuir los leucocitos circulantes y a las células leucémicas en médula ósea (9). A la par de este procedimiento, se sugiere mantener una adecuada hidratación intravenosa (IV) para prevenir un síndrome de lisis tumoral (9).

La transfusión de glóbulos rojos debe aplazarse en pacientes con leucostasis para no incrementar el estado de hiperviscosidad. Aunque de ser necesaria, debe administrarse una sola unidad lentamente durante unas pocas horas o durante el procedimiento de leucaféresis (9). Los pacientes deben recibir transfusiones de plaquetas profilácticas para mantener un recuento >20,000-30,000/ μ L durante el periodo que tome reducir los glóbulos blancos y estabilizar la situación clínica (9). Debido al riesgo de hemorragia intracraneal por reperfusión en los lechos capilares hipoxémicos o isquémicos que propicia el restablecimiento de la homeostasis de los leucocitos, la transfusión de plaquetas y corrección de coagulopatías deben continuar durante varios días (9).

En el caso de diagnosticarse EVC hemorrágico, el tratamiento médico se puede dividir en tres grandes pasos: medidas generales, control de la presión arterial y manejo de la presión intracraneal (16,19). En las medidas generales se tiene que monitorear el nivel de conciencia y el déficit neurológico durante las primeras 72 horas, y verificar la PaO₂; si esta disminuye se debe administrar oxígeno vía nasal o dar ventilación asistida (17,19). Se deben suspender medicamentos anticoagulantes y antiplaquetarios, ya que aumentan el riesgo de mortalidad.

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN. Almada-Medina A *et al.*

Es importante la analgesia IV para controlar el dolor, inducir sedación con benzodiazepinas si el paciente tiene ventilación mecánica y administrar insulina rápida en caso de hiperglucemia (>160 mg/dL) o suero glucosado si la glucosa es <70 mg/dL (16,17,19). Dentro del mantenimiento de la homeostasis hay que tratar la fiebre con antipiréticos (paracetamol o metamizol), sobre todo en pacientes con hemorragias lobares, intraventriculares o en los ganglios basales (19).

Para el control de la tensión arterial, si se encuentra entre 150 a 220 mmHg se debe disminuir y mantener a 140 mmHg; si esta es > 220 mmHg el rango óptimo de control es de 140 a 160 mmHg. Los fármacos de elección son labetalol 20 mg en 1-2 minutos y repetir cada diez minutos hasta que la presión esté controlada o hasta un máximo de 300 mg cada 6-8 horas, enalapril en bolo de 1 mg (se puede repetir de 1-5 mg cada 6 horas si las cifras se mantienen elevadas) o nitroprusiato sódico 2 mg/kg/min (16,17,19).

Finalmente, para el manejo de la presión intracraneal se inicia con medidas generales al inclinar al paciente a 30° para mejorar el retorno venoso, a menos que el paciente tenga hipotensión, ya que esta acción podría disminuir la presión de perfusión cerebral, la cual se debe mantener >60 mmHg (16,17,19). Lo siguiente es la hiperventilación mediante ventilación asistida alcanzando un PaCO₂ de 35 mmHg, lo cual hará que la presión intracraneal disminuya de manera rápida por una vasoconstricción refleja. No obstante, el efecto es limitado en tiempo y debe aplicarse juiciosamente ya que, en algunos pacientes, puede resultar contraproducente (19).

Si se opta por una terapia osmótica, lo indicado es un bolo de manitol IV 0.5-1 gr/kg y posteriormente 0.25-0.5 gr/kg cada 4-12 horas; siempre manteniendo un monitoreo de la osmolalidad sérica hasta llegar a 300-310 mOsm/kg. Otra opción es una solución salina hipertónica al 3% a infusión continua hasta llegar a un sodio sérico de 145-155 mEq/L. También se puede considerar una punción lumbar evacuadora, en especial cuando hay compresión de los ventrículos (19).

Las medidas mencionadas anteriormente pueden fallar, pero algunas terapias de rescate de las que se hace uso son el coma farmacológico con barbitúricos (aunque con riesgo de hipotensión arterial e infecciones) o la administración de un bolo de propofol IV 1-3 mg/kg seguido de una dosis de 5-50 mcg/kg/min, con riesgo también de hipotensión. Por otro lado, cuando hay signos radiológicos de herniación, la cirugía puede considerarse como terapia de rescate. Sin embargo, los daños pueden ser más grandes que los beneficios (17,19).

Conclusión

Como se ha mostrado, los EVC hemorrágicos pueden ser producto de muchas causas y una de ellas, aunque rara vez, es la leucostasis que se produce como una complicación de una LMC en fase acelerada. Aunado a esto, el tratamiento con TKI puede aumentar el riesgo de patologías vasculares como parte de sus efectos adversos.

Cabe destacar que, si bien la afectación plaquetaria, el daño endotelial inducido por la leucostasis y los TKI pueden desencadenar una hemorragia intracraneal, el riesgo de que un EVC ocurra persiste de manera considerable durante al menos una semana después de la reducción del recuento de leucocitos debido a la lesión por reperfusión que se propicia (9).

Aunque la leucostasis es más común de presentarse en el contexto de una LMA y los pocos EVC asociados a esta clase de patologías suelen ser isquémicos, este reporte de caso hace recordar que un evento hemorrágico no debe omitirse como diagnóstico diferencial para aquellos cuadros clínicos sugestivos de lesión neurológica con antecedentes de importancia, como lo es una fase acelerada de LMC y uso de un TKI. Solo así, a partir de una sospecha clínica temprana de un EVC y de un pertinente abordaje terapéutico (esto sin omitir pruebas que descarten o confirmen los otros diagnósticos diferenciales), es que se podrán evitar posibles complicaciones y/o daños permanentes.

Consideraciones éticas

Este caso clínico e investigación se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki, no se

afecta la ética ya que no se exponen datos personales ni imágenes sensibles y los datos recopilados fueron de manera anónima. De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo es riesgo nivel I (sin riesgo) por lo que fue necesario hacer un consentimiento informado verbal con el familiar del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Valent P, Hadzjusufovic E, Hoermann G, Füredera W, Schemthaler G, Sperr WR, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res* [Internet]. 2017 May 12 [consultado 2020 Ago 04]. 59:47-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.05.008>
2. Van RA. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. UTD [Internet]. 2020 May [consultado 2020 Jul 18]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia?search=leucemia%20mieloide%20cr%C3%B3nica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
3. Toloza LB, Martínez H, Patiño OB. Hematoma intraparenquimatoso del sistema nervioso central asociado con dasatinib en el tratamiento de leucemia mieloide crónica fase acelerada. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2017 Dic [consultado 2020 Jul 18]. 22(4):151-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.10.002>
4. Escudero A, Márquez L, Taboada, F. Actualización en hemorragia cerebral espontánea. *Med Intensiva* [Internet]. 2008 Ago [consultado 2020 Jul 27]. 32(6):282-295. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912008000600004&lng=es
5. Caplan LR. Etiology, classification, and epidemiology of stroke. UTD [Internet]. 2020 Abr [consultado 2020 Jul 18]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/etiology-classification-and-epidemiology-of-stroke?search=Etiology,%20classification,%20and%20epidemiology%20of%20stroke.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
6. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD. [Consultado 2020 Jul 23]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
7. Casares K. La enfermedad vascular cerebral en México: un problema de salud en incremento. *An Radiol Méx* [Internet]. 2015 Jul [consultado 2020 Jul 18]. 14(3):243-44. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2015/arm153a.pdf>
8. Negrin RS, Schiffer CA. Treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase. UTD [Internet]. 2020 Abr [consultado 2020 Jul 18]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-accelerated-phase?search=leucemia%20mieloide%20cr%C3%B3nica%20acelerada&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2
9. Schiffer CA. Hyperleukocytosis and leukostasis in hematologic malignancies. UTD [Internet]. 2019 Nov [consultado 2020 Jul 19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/hyperleukocytosis-and-leukostasis-in-hematologic-malignancies?search=hiperleucocytosis&source=search_result&selectedTitle=1~30&usage_type=default&display_rank=1#H1
10. Shiber JR, Fines RE. Cerebral Hemorrhage Due to Hyperleukocytosis. *J Em Med* [Internet]. 2008 Nov [consultado 2020 Jul 19]. 40(6):674-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2008.11.018>
11. Negrin RS, Schiffer CA. Clinical use of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. UTD [Internet]. 2019 Jul [consultado 2020 Jul 19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-use-of-tyrosine-kinase-inhibitors-for-chronic-myeloid-leukemia?search=leucemia%20mieloide%20cr%C3%B3nica%20acelerada&topicRef=4514&source=see_link#H1
12. Quintás A, Han X, Kantarjian H, Cortes J. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2009 Jul [consultado 2020 Jul 19]. 114(2): 261-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-180604>
13. Schiffer CA. Dasatinib: Drug information. UTD [Internet]. 2020 Jul [consultado 2020 Jul 19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/dasatinib-drug-information?search=crisis%20bl%C3%A1stica&topicRef=4509&source=see_link#F3020521

REPORTE DE CASO Y REVISIÓN. Almada-Medina A *et al.*

14. Santos AM, Vega H, Cabrera N, Fernández M. Artículo de revisión. Hemorragia cerebral. Invest Medicoquir [Internet]. 2016 Jul-Dic [consultado 2020 Jul 19]. 8(2):241-62. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invmed/cmq-2016/cmq162h.pdf>
15. Rordorf G, McDonald C. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis. UTD [Internet]. 2020 May [consultado 2020 Jul 19]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-pathogenesis-clinical-features-and-diagnosis?search=evento%20vascular%20cerebral&topicRef=1089&source=see_link#H3
16. Rodríguez M, Castellanos M, Freijo MM, López JC, Martí J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. Elsevier [Internet]. 2011 May [consultado 2020 Jul 20]. 28(4):236-49. Disponible en: doi: 10.1016/j.nrl.2011.03.010
17. Oliveira J, Mullen MT. Initial assessment and management of acute stroke. UTD [Internet]. 2020 Mar [consultado 2020 Jul 20]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/initial-assessment-and-management-of-acute-stroke?search=hemorragia%20intracaneal&topicRef=1133&source=see_link
18. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Emond M, Symingotn C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. BMJ [Internet]. 2011 Jul [consultado 2020 Jul 20]. 343:d4277. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/343/bmj.d4277.full.pdf>
19. Rordorf G, McDonald C. Spontaneous intracerebral hemorrhage: Treatment and prognosis. UTD [Internet]. 2020 Abr [consultado 2020 Jul 20]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-intracerebral-hemorrhage-treatment-and-prognosis?search=hemorragia%20intracaneal&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H13