

Contribución Original

Cacho-Díaz Bernardo,¹ Reyes-Soto Gervith,¹ Monroy-Sosa Alejandro,¹ Lorenzana-Mendoza Nydia A.,¹ Olvera-Manzanilla Eduardo,¹ Rodríguez-Orozco Josana,¹ Villanueva-Xolio Adriana,¹ Herrera-Gómez Ángel,¹ Granados-García Martín.¹

¹Unidad de Neurociencias; Instituto Nacional de Cancerología; Ciudad de México, D.F., México.

Manifestaciones neurológicas en pacientes con cáncer: más de 17,000 motivos de consulta

Neurological manifestations in patients with cancer: more than 17,000 reasons for consultation

Resumen

Introducción: El cáncer es una de las primeras causas de muerte en nuestra población, existe escasa información sobre las manifestaciones neurológicas relacionadas con cáncer y su tratamiento.

Objetivo: Describir las manifestaciones neurológicas en pacientes con cáncer.

Métodos: Desde enero de 2010 hasta diciembre de 2014 se creó una base de datos de pacientes con cáncer que ameritaban una valoración por neuro-oncología (NO) en un centro de referencia.

Resultados: Se describen 17,092 motivos de consulta NO. Las neoplasias que más se relacionaron a manifestaciones neurológicas fueron: cáncer de mama, neoplasias hematológicas, tumores primarios del SNC, cáncer de pulmón y neoplasias ginecológicas. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes fueron: afección neuromuscular, actividad tumoral en sistema nervioso central (AT SNC), cefalea primaria, crisis convulsivas, enfermedad vascular cerebral (EVC) y tumores neurológicos primarios.

Conclusiones: Es importante que los neurólogos, médicos de distintas áreas de la medicina y el personal paramédico, involucrados en el manejo de estos pacientes, reconozcan las complicaciones neurológicas de manera temprana.

Palabras clave.

Cáncer, neuro-oncología, metástasis cerebrales.

Abstract

Introduction: Cancer is one of the leading causes of death in our population. There is little information about neurological manifestations related to cancer and its treatment.

Objective: To describe the neurological manifestations in patients with cancer.

Methods: From January 2010 to December 2014 a database was created from patients with cancer, required a neuro-oncological assessment at a referral cancer center.

Results: 17,092 reasons for neurooncological consultation are described. Neoplasms most frequently associated with neurological

manifestations were: breast cancer, hematologic malignancies, primary CNS tumors, lung cancer and gynecological malignancies. The most frequent neurological manifestations were: neuromuscular disease (including neuropathy), CNS metastasis, primary headaches, seizures, stroke and primary neurological tumors.

Conclusion: It is important that neurologists, physicians and those involved in the management of patients with cancer recognize and get to know the neurological complications.

Keywords.

Cancer, neuro-oncology, brain metastasis.

Correspondencia:

Dr. Bernardo Cacho-Díaz,
Unidad de Neurociencias, Instituto Nacional de Cancerología.
Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI. D.F., México. Código Postal: 14080.
Tel.: +52 (55) 2127-1049.
Correo electrónico: bernardocacho@doctor.com

Introducción

En la actualidad, el cáncer ocupa el tercer lugar como causa de muerte en México, solo superado por enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus.¹ Aproximadamente entre el 10 y 50% de los pacientes con cáncer tienen alguna manifestación neurológica como consecuencia directa o indirecta de la neoplasia o sus múltiples modalidades de tratamiento.²

Resulta complicado hacer una proyección sobre el impacto del cáncer a futuro, sin embargo, es claro que el crecimiento poblacional, así como el envejecimiento tendrán un impacto masivo en el número de nuevos casos de cáncer y las muertes generadas por el mismo. Se prevé que las tasas actuales aumentarán en un 25% en cada una de las décadas siguientes, y para el 2050, el número de muertes por cáncer se elevará a 16 millones en el mundo.³

Los datos estadísticos mencionados anteriormente, resultan de gran importancia ya que los principales tipos de cáncer diagnosticados mundialmente, forman parte importante de aquellos que generan manifestaciones neurológicas.

Los problemas neurológicos relacionados con el cáncer, constituyen hasta la fecha, uno de los principales motivos de consulta en cualquier unidad de oncología.⁴ Las complicaciones neurológicas del cáncer se pueden manifestar de manera difusa, focal o multifocal.

El sistema nervioso central y periférico son sitios susceptibles a lesiones tumorales; primario o no de sistema nervioso, muchos tipos de cáncer son propensos a propagarse al sistema nervioso y las metástasis cerebrales (MC) son comunes en los tumores malignos. En algunos casos, el cáncer tiene efectos devastadores sobre el sistema nervioso de manera directa e indirecta, es decir, las complicaciones pueden resultar tanto de la historia natural de la enfermedad como de su tratamiento. Dentro de los cambios importantes generados por el cáncer, se encuentra un estado de hipercoagulabilidad que

causa complicaciones cerebrovasculares e inclusive, el efecto inmunosupresor del mismo, puede dar lugar a complicaciones infecciosas sobre el sistema nervioso.⁵

Muchos pacientes pueden preservar su función por periodos prolongados, sin embargo, si la discapacidad neurológica se desarrolla y aumenta, su estado clínico sufre cambios dramáticos que deteriora su función rápidamente. La frecuencia de las manifestaciones neurológicas va en aumento, por lo tanto, el diagnóstico diferencial es de suma importancia ya que diferentes trastornos se pueden presentar con signos clínicos similares. Existen enfermedades neurológicas, comunes en los pacientes de edad avanzada, con o sin cáncer y, pueden complicar el pronóstico; su detección temprana permite instaurar un tratamiento adecuado para mejorar la calidad de vida del paciente.⁶

Materiales y métodos

Se realizó el análisis de una base de datos prolectiva dentro del periodo comprendido entre enero 2010 a diciembre 2014, todos los pacientes atendidos por el servicio de Neuro-oncología (NO) de un centro de referencia fueron incluidos. Se determinaron variables demográficas, características de las neoplasias y diagnósticos neurológicos finales.

Para fines del presente trabajo se consideraron los siguientes términos:

- Tumor ginecológico: neoplasia con origen en ovarios, endometrio, cuerpo de útero, trompa de Falopio o cervico-uterino.
- Tumor sincrónico: Neoplasia que ocurre al mismo tiempo que otra neoplasia o en menos de dos años del diagnóstico de la primer neoplasia.
- Tumor primario el SNC: Incluye gliomas de alto o bajo grado, meningiomas, adenomas hipofisarios, etc.
- Enfermedades neuromusculares: Incluye neuropatías, miopatías, radiculopatías, trastornos de unión neuromuscular o enfermedades de motoneurona.

Resultados

Se otorgaron 17,847 consultas de las cuales 17,092 fueron a pacientes con cáncer; 15,647 pacientes con cáncer sistémico y 1,445 con tumores primarios del sistema nervioso central (SNC). El 72% de las consultas fueron programadas y 28% se dieron a pacientes hospitalizados. La edad promedio de los pacientes al momento de ser vistos por este servicio fue de 53+13 años, el 73% de los pacientes vistos por NO fueron mujeres. La distribución del tumor primario se describe en la *tabla 1* y *figura 1*. Las neoplasias con mayor frecuencia atendidas por la unidad de NO fueron: cáncer de mama, pulmón, ginecológicos, primarios del SNC y hematológicos. Los diagnósticos neurológicos se describen en la *tabla 2*, los más frecuentes fueron afección neuromuscular, actividad tumoral en sistema nervioso central (AT SNC), cefalea primaria, crisis convulsivas, enfermedad vascular cerebral (EVC) y tumores neurológicos primarios.

De acuerdo a las principales neoplasias, las manifestaciones neurológicas cardinales incluyeron:

- Cáncer de mama (n 5,055 consultas), los principales diagnósticos asociados a esta neoplasia fueron: neuropatía 24%, AT SNC 21%, cefalea primaria 13%, movimientos anormales 6%.
- Neoplasias hematológicas (n 2,239): Neuropatía 34%, movimientos anormales, epilepsia, EVC, AT SNC y AT vertebral, cada uno 8%, cefalea primaria 7%.
- Cáncer ginecológicos (n 1,797): Neuropatía 28%, cefalea primaria 14%, epilepsia 10%, EVC 10%, AT SNC 13%.
- Cáncer de Pulmón (n 1,238): AT SNC 47%, epilepsia 23%, neuropatía 13%, deterioro del estado de alerta 7%, EVC 5%.

Las enfermedades neuromusculares (incluyendo neuropatías) fueron las patologías neurológicas atendidas con mayor frecuencia. De acuerdo a la manifestación neurológica, las neoplasias que se asociaron en mayor proporción se describen en la *tabla 3* y se representan en la *figura 2*.

Neoplasia primaria	Número (%)
Cáncer de Mama	5,055
Hematológico	2,239
Neurológico primario	1,445
Cáncer de Pulmón	1,238
Cáncer Ginecológico	1,797
• Cáncer de Ovario	537
• Cáncer Cervico-uterino	908
• Otro ginecológico	352
Urológico	1,069
Otro	979
Cabeza y Cuello	735
Piel*	616
Gastrointestinal	503
Tiroides	280
Sincrónico o metacrónico	1,136

Tabla 1. Frecuencia de neoplasias en 17,092 consultas de neurología. Nota: *, incluyendo melanoma.

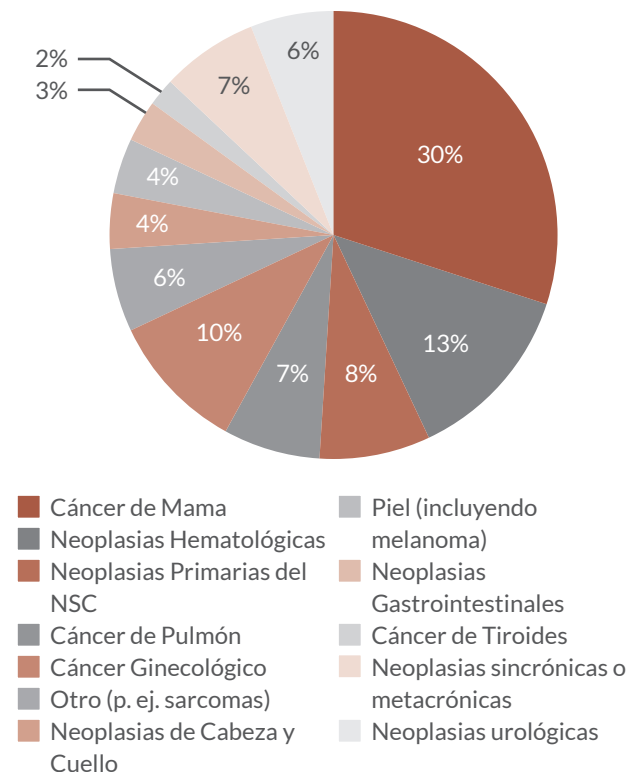


Figura 1. Principales neoplasias que requirieron consulta neurológica (n = 17,092).

Diagnóstico Neurológico	N (%)
Afección neuromuscular*	4,169 (24)
Actividad tumoral en SNC	2,589 (15)
Crisis convulsivas	1,868 (11)
Cefalea primaria	1,643 (10)
Enfermedad vascular cerebral	1,186 (7)
Tumor primario del SNC	1,116 (7)
Movimientos anormales	884 (5)
Metástasis vertebrales	687 (4)
Deterioro del estado de alerta	543 (3)
Otra	478 (3)
Demencia	473 (3)
Osteoartrosis degenerativa vertebral	455 (3)
Vértigo	248 (2)
Neuroinfección	244 (1)
Trastorno psiquiátrico	228 (1)
Síndrome neurológico paraneoplásico	151 (1)
Actividad tumoral en cráneo	130 (1)
Total	17,092 (100)

Tabla 2. Diagnósticos en consulta de neuro-oncología a pacientes con cáncer. Nota: *, incluyendo neuropatía.

M/N (n)	Neoplasia asociada (n)
Enfermedades Neuromusculares (4,169)	Cáncer de mama (1,207)
	Neoplasia hematológica (752)
	Cáncer ginecológico (503)
	Cáncer sincrónico (269)
	Cáncer urológico (228)
Actividad tumoral SNC (2,589)	Cáncer de mama (1,041)
	Cáncer de pulmón (585)
	Cáncer ginecológico (233)
	Cáncer urológico (187)
	Neoplasia hematológica (186)
Crisis Convulsivas (1,868)	Cáncer de mama (516)
	Cáncer de pulmón (279)
	Neoplasia primaria SNC (263)
	Cáncer ginecológico (178)
	Neoplasia hematológica (176)
Cefalea primaria (1,643)	Cáncer ginecológico (260)
	Neoplasia hematológica (152)
	Cáncer de piel (84)
	Cáncer de cabeza y cuello (74)
	Cáncer de mama (64)
Enfermedad Vascular Cerebral (1,186)	Cáncer de Mama (301)
	Cáncer Ginecológico (183)
	Neoplasia hematológica (182)
	Cáncer Urológico (108)
	Cáncer de Cabeza y Cuello (77)

Tabla 3. Cinco principales causas de atención neurológica y las neoplasias más asociadas a éstas. Nota: "M/N", Manifestación neurológica.

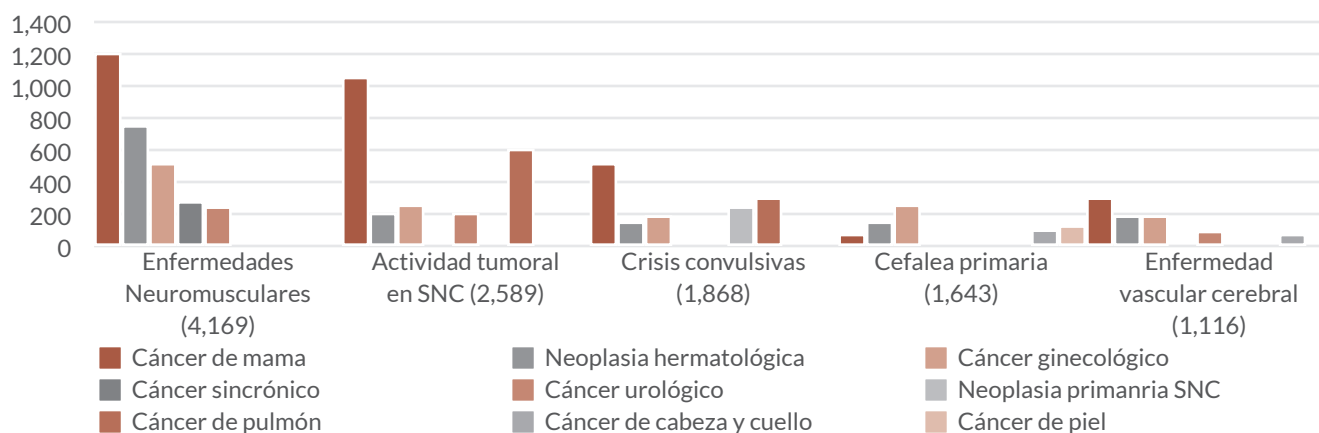


Figura 2. Cinco principales causas de atención neurológica y las neoplasias más asociadas a éstas.

Discusión

Escasos estudios describen las complicaciones neurológicas de pacientes con cáncer; cada uno de ellos describe su propia experiencia, son reportes de casos o series con pequeño número de pacientes. En este estudio se describen más de 17,000 motivos de consulta por NO. Los pacientes con cáncer de mama fueron los que más acudieron a una valoración NO, seguidos de aquellos con neoplasias hematológicas, tumores primarios del SNC, cáncer de pulmón, ginecológico y otros. Esto seguramente se debe a un sesgo de referencia; ya que son diferentes a los previamente publicados^{4,6} y distinto a la frecuencias de neoplasias de nuestro país.¹ Desde 1990, en México, los tumores malignos han mostrado una tendencia ascendente y directamente proporcional con la edad, lo cual constituye un grave problema de salud pública. Las cinco neoplasias malignas más frecuentes en este país son: cáncer cervico uterino (22%), cáncer de mama (11%), cáncer de próstata (6%), linfomas (5%) y cáncer colorrectal (4%).¹

Las principales manifestaciones neurológicas observadas en este estudio fueron: afección neuromuscular (24%), actividad tumoral en SNC (15%), crisis convulsivas (11%), cefalea (10%) y enfermedad vascular cerebral (7%); manifestaciones reportadas por otros⁴ en 2%, 16%, 5%, 15% y 6%, respectivamente. Las principales manifestaciones neurológicas reportadas en dicho estudio 4 fueron: dolor de espalda (18%), alteración del estado de alerta (17%), debilidad muscular en miembros inferiores (10%) y alteración en la marcha (9%). En cada estudio se describen síntomas y signos de acorde a lo más conveniente para el centro.

En los pacientes con cáncer de mama, del presente estudio, se presentaron las manifestaciones neurológicas principales en el siguiente orden: enfermedades neuromusculares (7%), AT SNC (6%), crisis convulsivas (3%), EVC (2%) y cefalea primaria (0.3%). En un estudio reciente realizado en 506 pacientes,⁷ se encontraron resultados similares

en cuanto a la predominancia de enfermedad neuromuscular (incluyendo neuropatía) como principal motivo de consulta neurológica en pacientes con cáncer de mama (31%).

En pacientes con cáncer ginecológico, se encontró la siguiente frecuencia de manifestaciones neurológicas: enfermedad neuromuscular (3%), cefalea primaria (2%), actividad tumoral en SNC (1%), enfermedad vascular cerebral (1%) y crisis convulsivas (1%). Resultados comparables con otros.⁸⁻¹⁰

La tercer neoplasia relacionada con las principales manifestaciones neurológicas como motivo de consulta, fueron las hematológicas, e incluyeron: enfermedades neuromusculares (4%), actividad tumoral en SNC (1%), enfermedad vascular cerebral (1%), crisis convulsivas (1%) y cefalea primaria (1%). Hallazgos similares a otros.^{11,12} Las enfermedades neuromusculares fueron la manifestación neurológica más frecuente encontrada en el presente estudio; hasta el 16-25% de los pacientes con cáncer pueden presentar alguna manifestación neuromuscular. Los mecanismos son variados e incluyen:

- a. Afección directa del tumor, ya sea primario, metastásico o por compresión.
- b. Como efecto del tratamiento con quimioterapia o radioterapia u otros agentes.
- c. Como efecto indirecto o paraneoplásico y otros.
- d. Herpes zoster, desnutrición, metabólico, etc.^{13,14}

Las manifestaciones neurológicas en pacientes con cáncer se presentan en alrededor del 15-20% de los pacientes con cáncer,¹⁵ esto da cabida a que los neurólogos y médicos en general conozcan cómo detectarlas, diagnosticarlas y de ser posible tratarlas de manera oportuna; tal es su importancia, que se debe enseñar desde el pregrado.¹⁶ Seguramente existe un sesgo de referencia en la frecuencia de las neoplasias y sus manifestaciones,

ya que el presente trabajo se realizó en un centro de concentración de pacientes oncológicos; además, los médicos oncólogos habitualmente están familiarizados con las manifestaciones

neurológicas y en ocasiones solo hacen referencia de aquellos pacientes con afección neurológica seria.

Conclusión

Las enfermedades neurológicas en pacientes con cáncer son frecuentes, ambas enfermedades afectan la calidad de vida y disminuyen la supervivencia. La frecuencia de cáncer en la población general ha demostrado ir en incremento, asociado a esto, los pacientes con cáncer sobreviven más; lo que hace que las manifestaciones neurológicas en pacientes con cáncer se incrementen en frecuencia. Es importante que los neurólogos,

médicos de distintas áreas de la medicina y el personal paramédico, involucrados en el manejo de estos pacientes reconozcan las complicaciones neurológicas de manera temprana, directamente relacionadas con el cáncer, como es el caso del involucro metastásico, de aquellas enfermedades neurológicas primarias y las relacionadas con el tratamiento de la neoplasia.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

Referencias

1. Meneses-García A R-GL, Beltrán-Ortega A, Sánchez-Cervantes F, Tapia-Conyer R, Mohar A. Principales neoplasias malignas en México y su distribución geográfica (1993-2002). *Revista de Investigación Clínica*. 2012;64(4):322-9.
2. Cacho-Díaz B. Síndromes neurológicos paraneoplásicos (Parte I): abordaje y características generales. *Rev Mex Neuroci*. 2010;11(2):150-9.
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*. 2001 Oct;37 Suppl 8:S4-66. PubMed PMID: 11602373.
4. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol*. 1992 Mar;31(3):268-73. PubMed PMID: 1637135. Epub 1992/03/01. eng.
5. Giglio P, Gilbert MR. Neurologic complications of cancer and its treatment. *Curr Oncol Rep*. 2010 Jan;12(1):50-9. PubMed PMID: 20425608. Pubmed Central PMCID: 3637950.
6. Khasraw M, Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol*. 2010 Dec;9(12):1214-27. PubMed PMID: 21087743.
7. Pereira S, Fontes F, Sonin T, Dias T, Fragoso M, Castro-Lopes JM, et al. Neurological complications of breast cancer: A prospective cohort study. *Breast*. 2015 Oct;24(5):582-7. PubMed PMID: 26096894.
8. Abrey LE, Dalmau JO. Neurologic complications of ovarian carcinoma. *Cancer*. 1999 Jan 1;85(1):127-33. PubMed PMID: 9921984.
9. Ariad S, Geffen DB, Yanai-Inbar I, Zalmanov S, Piura B. Myasthenia gravis associated with malignant mixed Mullerian tumor of the uterus. *Gynecol Oncol*. 1997 Mar;64(3):510-5. PubMed PMID: 9062162.
10. Saphner T, Gallion HH, Van Nagell JR, Kryscio R, Patchell RA. Neurologic complications of cervical cancer. A review of 2261 cases. *Cancer*. 1989 Sep 1;64(5):1147-51. PubMed PMID: 2667751. Epub 1989/09/01. eng.
11. Blade J, Rosinol L. Complications of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007 Dec;21(6):1231-46, xi. PubMed PMID: 17996596. Epub 2007/11/13. eng.
12. Recht L, Mrugala M. Neurologic complications of hematologic neoplasms. *Neurol Clin*. 2003 Feb;21(1):87-105. PubMed PMID: 12690646.
13. Antoine JC, Camdessanche JP. Peripheral nervous system involvement in patients with cancer. *Lancet Neurol*. 2007 Jan;6(1):75-86. PubMed PMID: 17166804. Epub 2006/12/15. eng.
14. Cacho-Díaz B, Estañol-Vidal B. Síndromes neurológicos paraneoplásicos (Parte II): Sistema nervioso periférico y autonómico. *Rev Mex Neuroci*. 2010;11(3):226-33.
15. Nolan CP, DeAngelis LM. Neurologic complications of chemotherapy and radiation therapy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015 Apr;21(2 Neuro-oncology):429-51. PubMed PMID: 25837905.
16. Cacho-Díaz B, Alegría-Loyola M, Sierra del Río M, Gonzále-Aguilar A, Cuevas-Ramos D, Reyes-Soto G, et al. *Neurología elemental*. First ed. Barcelona, España: Elsevier; 2014. 362 p.