

Título: Emergencias neurológicas en el cáncer: implicaciones fisiopatológicas y pronósticas con enfoque en el adulto mayor

Autores: Dra. Ana Esperanza Jerez Álvarez. Dr. Ariel Sosa Remón* Dr. Jhossmar Cristians Auza-Santivañez. DrC. Miguel Emilio García Rodríguez. Dr. Arian Jesús Cuba Naranjo. Dr. Yudiel Pérez Yero

Correo electrónico del autor para la correspondencia: asosa@infomed.sld.cu

Institución: Instituto de Oncología y Radiobiología

Introducción: Los resultados clínicos tras una emergencia neurológica resultan peores para los pacientes con cáncer y pueden dar lugar a una enfermedad crítica que requiera ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Entidades como el accidente cerebrovascular (ACV), coma, hipertensión intracraneal (HIC) y la necesidad de ventilación mecánica artificial (VMA) representa objeto de debate debido a la carga bioética por su pronóstico incierto. En el adulto mayor con cáncer, la carga fisiopatológica sobre el pronóstico de la complicación es elevada, ya que no solo depende del efecto de la malignidad en el resultado final; sino de las afectaciones sobre un SNC vulnerable debido a la senescencia celular del tejido cerebral. Lo cual traduce en la pobre *compliance* neurodinámica, los cambios estructurales asociados a múltiples modificaciones en los neurotransmisores, neuroreceptores y alteraciones en el transporte neuronal. Sin embargo, el adulto mayor con cáncer y emergencias neurológicas que requiere ingreso atención neurocrítica ha sido escasamente estudiado y se posee una discontinuidad de evidencia sobre el tema.

Objetivo: Describir los mecanismos fisiopatológicos y el pronóstico de las principales emergencias neurológicas que aparecen en pacientes adultos mayores con padecimientos oncológicos y suscitan su ingreso en la UCI

Materiales y métodos: Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante una búsqueda sin restricciones en idiomas español e inglés. El período de búsqueda incluyó los recientes 10 años. Se realizó una pesquisa en bases de datos y motores de búsqueda como PubMed, Medline, Scopus, Scielo y Google académico bajo los términos: emergencias neurooncológicas, complicaciones neurológicas, cuidados intensivos oncológicos, factores pronósticos de mortalidad en cáncer. Se describen las implicaciones fisiopatológicas, clínicas y el factor pronóstico de las principales emergencias del SNC en pacientes con cáncer y su implicación en el adulto mayor como población diana.

Resultados: Las emergencias neurológicas en pacientes con malignidad requieren atención temprana en la UCI debido a su elevada morbimortalidad. Algunos factores oncoepidemiológicos, neurológicos y relacionados con los cuidados intensivos se han descrito. Sin embargo, actualmente, la población neurooncológica crítica ha sido escasamente estudiada, al igual que sucede con los pacientes neurocríticos en general.

Los mecanismos del ictus isquémico relacionados con el cáncer incluyen: hipercoagulabilidad por producción tumoral de mucina, que conduce a la formación de trombos ricos en plaquetas; liberación de moléculas procoagulantes como el factor tisular y el procoagulante del cáncer; y producción de citoquinas procoagulantes como el factor de necrosis tumoral alfa, la IL-1 y la IL-6, que en conjunto potencian la cascada de coagulación (más frecuente en pacientes con adenocarcinoma); hiperviscosidad que conduce a la obstrucción de pequeños vasos de los pequeños vasos sanguíneos (normalmente en mieloma múltiple, policitemia vera, macroglobulinemia de Waldenstrom o síndrome de síndrome de Bing-Neel, leucemia mielógena aguda, o leucemia linfocítica crónica); y efecto tumoral directo ya sea por compresión tumoral de los vasos sanguíneos mediante invasión o edema, como los observados en metástasis cerebrales, tumores primarios del SNC y con leucemia mieloide. Esta ruta mecanicista resulta muy similar a la afectación del SNC por entidades secundarias, como aquellas descritas en virus nootrópicos (especialmente, la asociación del ictus isquémico al SARS-CoV-2).

La PIC elevada, la hidrocefalia y la hernia pueden producirse como resultado directo del efecto de masa neoplásica o como resultado de la afectación meníngea. En la mayoría de los pacientes con elevación de la PIC, el inicio se anuncia con cefalea subaguda, progresiva o nueva, que puede despertar al paciente del sueño y a menudo se agrava al toser, hacer esfuerzos o tumbarse. En el caso de un tumor que se agranda gradualmente, la cefalea puede acompañar a déficits neurológicos focales progresivos y convulsiones debido al efecto de masa del propio tumor y el edema vasogénico peritumoral asociado. En la afectación meníngea, la cefalea resulta de la hidrocefalia comunicante y puede no estar acompañarse de déficits focales. En las metástasis, la mayoría viajan al cerebro por expansión hematógena. Las microembolias tumorales parecen alojarse en arterias distales y capilares estrechos ("divisorias de aguas") y de la sustancia gris-blanca. El aumento de la PIC se debe al efecto de la masa tumoral así como al edema cerebral inducido por la alteración neoplásica de la barrera hematoencefálica, causada en parte por la producción local de endotelio vascular.

El edema cerebral es una complicación potencialmente devastadora de las metástasis cerebrales y tumores cerebrales. Los dos tipos principales de edema cerebral son el vasogénico, que es un aumento del fluido en el espacio extracelular, y el citotóxico, que es un aumento del fluido celular. Los tumores cerebrales provocan edema vasogénico y su mecanismo está relacionado con el factor de crecimiento endotelial vascular. y su papel clave en la angiogénesis tumoral y el edema.

Las encefalopatías son consecuencias fundamentalmente de desórdenes sistémicos y producen disfunción neurológica global. Habitualmente está afectado el sistema reticular activador ascendente (SRAA) especialmente en su componente tálamo-cortical. Las neoplasias forman parte de los factores de riesgo para padecerla y son fuentes de ingreso en UCI. El modo de presentación habitual es la encefalopatía difusa en forma de cuadro confusional, aunque en ocasiones pueden asociarse crisis comiciales o focalidad neurológica. De manera general, los mecanismos que intervienen en la afectación del SRAA en el curso de la encefalopatía son: 1) Edema cerebral: encefalopatía hepática y encefalopatía hipoosmolares. 2) Delirium inducido por drogas: disrupción de la funcionabilidad normal de neurotransmisores (dopamina, acetilcolina, glutamato, GABA). 3) Alteración electrolítica con afectación de la excitabilidad de la membrana. 4) Desórdenes nutricionales que alteran la energética celular y causan muerte neuronal. 5) Toxinas (monóxido de carbono o cianuro) que impiden el aporte de oxígeno con disfunción mitocondrial y alteración de la membrana hematoencefálica con acumulación de toxinas sistémicas y constituyentes del plasma en el líquido cefalorraquídeo (elevación de proteínas).

Se postula que los factores moleculares desempeñan un papel en la epileptogénesis de los tumores cerebrales. La isocitrato deshidrogenasa 1 (IDH1) y 2 (IDH2), que son mutaciones causantes de gliomas de bajo grado, se asocian a un mayor riesgo de mayor riesgo de convulsiones. La mutación IDH1 se expresa en el 70-80% de los gliomas de bajo grado, frente a sólo el 5-10% de los gliomas de alto grado. La IDH1 mutada cataliza el isocitrato a 2-hidroxiglutarato (2-HG), que es estructuralmentesimilar al glutamato, en lugar de a-cetoglutarato en el ciclo de ciclo de Krebs. La acumulación de 2-HG puede activar receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y promover la epilepsia asociada a tumores. El glutamato un conocido "factor de crecimiento tumoral" en los gliomas, también está implicado en la epileptogénesis.

Conclusiones: Las emergencias neurológicas en los pacientes con cáncer resultan graves y potencialmente mortales. La presencia de un ictus, HIC, encefalopatía o estatus epiléptico aumentan la estancia hospitalaria y ensombrecen el pronóstico. Al análisis bibliográfico realizado, existen escasas investigaciones que involucren a pacientes con cáncer, complicaciones neurológicas y el pronóstico. Menos aún en poblaciones de adultos mayores, quienes se ven severamente afectados al ser excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos sobre cuidados intensivos oncológicos y neurocríticos. En el adulto mayor con cáncer y emergencias neurológicas, los principales factores pronósticos de muerte son la edad (aumenta la probabilidad a mayor edad), la HIC, el detrimento del estado funcional y la presencia de sepsis y shock séptico entre otros.