

REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima 28 de Octubre del 2014



VISTA: La Hoja de Registro y Seguimiento N° 12170, que contiene el Informe N° 108-2014-DIMED/INEN, de fecha 21 de octubre del 2014, emitido por la Dirección de Medicina.

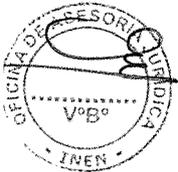


CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud, hoy Organismo Público Ejecutor;



Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;



Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el literal g) del Artículo 6° que es función general del INEN, el innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;



Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;



Que, como es de apreciarse del documento de vista, la Dirección de Medicina, ha solicitado la aprobación de las GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA EN PACIENTES CON CÁNCER, PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON CÁNCER, PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA COMPRESIÓN MEDULAR METASTÁSICA, PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS Y PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE METÁSTASIS CEREBRAL, emitidas por el Departamento de



Especialidades Médicas – Servicio de Neurología, las mismas que cuentan con los vistos buenos de las áreas competentes, correspondiendo se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;



Con el visto bueno de la Sub Jefatura, Secretaría General, Dirección de Control del Cáncer, Dirección de Medicina, Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, Departamento de Especialidades Médicas – Servicio de Neurología y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;



De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del Artículo 9° concordante con en el literal g) del Artículo 6° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA;

SE RESUELVE:



ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las siguientes Guías de Práctica Clínica de la Dirección de Medicina, correspondiente al Departamento de Especialidades Médicas – Servicio de Neurología:

1. Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de la Neuropatía en Pacientes con Cáncer.
2. Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento del Deterioro Cognitivo en Pacientes con Cáncer.
3. Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de la Compresión Medular Metastásica.
4. Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia en Pacientes Oncológicos.
5. Guía de Práctica Clínica para Diagnóstico y Tratamiento de Metástasis Cerebral.

Las mismas que han sido emitidas por el Departamento de Especialidades Médicas – Servicio de Neurología y que en anexo forman parte integrante de la presente resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.

ARTÍCULO TERCERO: Disponer a la Oficina de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN, la difusión de las Guías de Práctica Clínica aprobadas en el Portal Web Institucional, www.inen.sld.pe.

ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Tatiana Vidaurre
MC. Tatiana Vidaurre Rojas
Jefe Institucional





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DIRECCIÓN DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES
MÉDICAS**

SERVICIO DE NEUROLOGÍA

GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Lima - Perú
2014**

Jefatura Institucional

M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Sub Jefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba
Instituto de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

M.C. Carlos Santos Ortiz
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Medicina

Dr. Henry Gómez Moreno
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director Ejecutivo del Departamento de Especialidades Médicas

Dr. Fernando Barreda Bolaños
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Autores:

Servicio de Neurología
Mg. Daniel Arbaiza Aldazaba (coautor)
M.C. William Quispe Valverde (autor)
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Revisión y Aprobación:

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios
Oncológicos.
M.C. Roxana Regalado Rafael
M.C. Carmela Barrantes Serrano
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUROPATIA EN PACIENTES CON CANCER

I. FINALIDAD

Contribuir con el manejo adecuado de la neuropatía en pacientes con cáncer y disminuir la morbilidad asociada.

II. OBJETIVO

Establecer los criterios técnicos para el diagnóstico y tratamiento adecuado de la neuropatía en pacientes con cáncer.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía de práctica clínica es de aplicación local en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Institutos Regionales y Hospitales que cuenten con Unidad o Servicio o Departamento de Oncología.

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUROPATIA EN PACIENTES CON CANCER

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO: NEUROPATIA PERIFERICA G62-G63

V. CONSIDERACIONES GENERALES

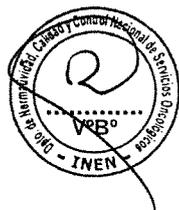
5.1. DEFINICIÓN

Neuropatía, o neuropatía periférica, se define como la condición que resulta del daño y disfunción de los nervios periféricos sensitivos, motores y autonómicos que conectan el cerebro y la médula espinal con el resto del cuerpo. Las principales demarcaciones anatómicas del sistema nervioso periférico incluyen la raíz del nervio, plexo, y los nervios periféricos. Aunque los términos neuropatía y neuropatía periférica se refieren en general a la parte del sistema nervioso distal a la del plexo, debe tenerse en cuenta que cualquiera o todos los niveles del sistema nervioso periférico pueden verse afectados dependiendo de la etiología de la injuria.

Las consecuencias de la neuropatía pueden ser graves para los pacientes con cáncer y puede resultar en una reducción de la calidad de vida, interferencia con las actividades de la vida diaria, invalidez y supervivencia potencialmente más corta. Síntomas neuropáticos resultantes de las intervenciones terapéuticas como la quimioterapia puede causar retrasos en el tratamiento, la reducción de la dosis o incluso la suspensión del tratamiento, lo que puede afectar los resultados y la supervivencia del paciente.

5.2. ETIOLOGÍA

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar neuropatía. Las causas relacionadas con el cáncer incluyen:



- Neurotoxicidad del tratamiento del cáncer, como cirugía, radioterapia, y quimioterapia.
- Patología Tumoral: compresión directa o la infiltración de los nervios por lesiones primarias o metastásicas.
- Deficiencias nutricionales.
- Alteraciones metabólicas.
- Infecciones oportunistas.
- Trastornos neurológicos paraneoplásicos (PND), o disfunción nerviosa causada por los efectos remotos del cáncer.

La neuropatía toxica es una limitante de la dosis de muchos regímenes quimioterapéuticos. Entre los diversos tipos de neuropatías que se observan en los pacientes con cáncer, neuropatía periférica inducida por quimioterapia (NPIQ) es el más ampliamente reportada y ha sido el foco de los esfuerzos de investigación.

Ciertos quimioterápicos son más a menudo vinculados a PNIQ (anexo1). Estos incluyen:

- Fármacos derivados del platino, tales como cisplatino, carboplatino, y oxaliplatino.
- Los taxanos incluyen paclitaxel (Taxol ®), docetaxel (Taxotere ®) y cabazitaxel (Jevtana ®).
- Epotilonas, tales como ixabepilona (Ixempra ®).
- Alcaloides de plantas, tales como vinblastina, vincristina, vinorelbina y etopósido (VP-16).
- Talidomida (Thalomid ®), lenalidomida (Revlimid ®) y pomalidomida (Pomalyst ®).
- El bortezomib (Velcade ®) y carfilzomib (Kyprolis ®).
- Eribulina (Halaven ®).

5.3. FISIOPATOLOGÍA

Mecanismos de neurotoxicidad de quimioterapéuticos y agentes biológicos

La neuropatía surge del daño a los nervios periféricos. Dentro del sistema nervioso periférico, los axones motores (fibras nerviosas) son grandes y mielinizadas, y los axones sensoriales y autonómicos son en su mayoría pequeñas y sin mielina o finamente mielinizadas. El tipo de síntoma neuropático experimentado depende del tipo de nervio afectado:

- Los nervios sensoriales afectan a la sensación, como con dolor parestesia, disestesia, sensibilidad al frío, hormigueo, entumecimiento, alteración de la vibración y propiocepción, o un cambio en los reflejos.
- Los nervios motores afectan a los músculos y el movimiento, con debilidad muscular.
- Los nervios autónomos afectan a los órganos internos, con hipotensión ortostática, estreñimiento, retención urinaria, frecuencia cardíaca irregular, y la



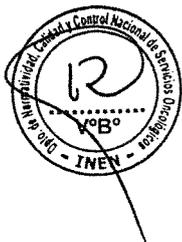
disfunción sexual.

La mayoría de fármacos neurotóxicos (taxanos y alcaloides de la vinca) utilizados en la quimioterapia causan daño axonal, una condición denominada axonopatía. La toxicidad nerviosa primaria de los fármacos de platino parece presentarse en el ganglio de la raíz dorsal (GRD), lo que resulta en neuropatía. Las pequeñas fibras sensoriales se ven afectadas tempranamente y con mayor frecuencia por los agentes quimioterápicos. Debido a que estos nervios tienen poca capacidad para la regeneración, el daño a dichos nervios es el responsable de la predominancia de los síntomas sensoriales que se encuentran en la polineuropatía inducida por quimioterapia. Además, los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales periféricas se encuentran en el GRD, que están fuera de la protección de la barrera hematoencefálica y por lo tanto son más vulnerables.

El GRD también tiene un rico suministro de capilares que son altamente permeables a los compuestos tóxicos que circulan en la sangre. Los nervios motores son generalmente con menos frecuencia o seriamente afectados por la quimioterapia. Los nervios motores que han sobrevivido a una injuria por quimioterapia tienen la capacidad de germinación distal y reinervación de las fibras musculares que han perdido su inervación. Clínicamente, esta capacidad de regeneración de como resultado la recuperación de la fuerza y la función del paciente. Los nervios autónomos también son generalmente menos sensibles a los efectos de la quimioterapia.

El mecanismo exacto de los daños aún no se ha aclarado por completo, para cada clase de fármaco quimioterápico, pero se han propuesto diversos mecanismos basados en estudios in vitro y en modelos animales. Los compuestos de platino se han reportado que tienden a acumularse en los GRD y ejercer daño directo a las neuronas el GRD, induciendo alteración del ADN, cambios morfológicos, y la subsiguiente apoptosis. El cisplatino también puede interrumpir el crecimiento axonal de microtúbulos que es esencial para el transporte axonal. Los estudios sugieren que la forma aguda de la toxicidad por oxaliplatino puede estar asociada con la quelación de calcio, por el oxalato liberado, por la droga, lo que afecta negativamente a los canales iónicos y la transmisión sináptica. Cisplatino, taxanos y alcaloides de la vinca también pueden interrumpir el transporte axonal a través de daños de los microtúbulos. Los alcaloides de la vinca inducen neurotoxicidad aguda grave en pacientes con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, una neuropatía sensoriomotora hereditaria. Correspondientemente, las mutaciones genéticas implicadas en este trastorno también están vinculados a un mal funcionamiento en los microtúbulos y transporte axonal.

Entre los agentes más nuevos, un papel en la degeneración neuronal se ha atribuido a talidomida. El bortezomib, un nuevo inhibidor del proteasoma, puede inducir daño neuronal a través de varios mecanismos, como el cambio del citoesqueleto, alteración mitocondrial, y la alteración en la polimerización de tubulina.



5.4. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

- Otros tratamientos para el cáncer, como la cirugía o la radiación.
- Los tumores que comprimen los nervios
- Las infecciones que afectan a los nervios
- Lesiones de la médula espinal
- El abuso de alcohol
- Herpes
- Los niveles bajos de vitamina B
- Algunos trastornos autoinmunes
- La mala circulación (enfermedad vascular periférica)
- El cáncer en sí mismo (por ejemplo, mieloma múltiple puede causar PN)
- Edad
- Tener otras condiciones médicas que causan neuropatía (como diabetes o infección por VIH)
- Medicamentos concomitantes.
- Antecedente de otros miembros de la familia con neuropatía
- Combinación de medicamentos de quimioterapia utilizados
- La dosis del fármaco (algunos fármacos sólo causan PNIQ en dosis altas)
- La frecuencia del medicamento (con qué frecuencia se administra el fármaco)
- La dosis total de quimioterapia dada a través del tiempo

5.4.1. FACTORES HEREDITARIOS

Los genes involucrados en el desarrollo de la neuropatía hereditaria como el EPHA5, parece predisponer a los pacientes a la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia. Dos nuevos genes, el ARHGEF10 y el PRX, que también se vincularon con la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia. Los resultados plantean que ambas afecciones, la neuropatía hereditaria y la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia, posiblemente comparten las mismas raíces genéticas en algunos pacientes.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

La polineuropatía inducida por quimioterápicos suele manifestarse con síntomas sensoriales como parestesia y disestesia (entumecimiento, hormigueo, sensibilidad anormal al tacto), o la sensibilidad al frío. El dolor con frecuencia se reporta y se puede describir como quemazón, frialdad, lancinante, shock, o electricidad. Estimulo táctil normal puede ser percibido como doloroso (alodinia), con sensaciones que normalmente serían dolorosas experimentándolas como insoportables (hiperpatía). Los síntomas motores son poco frecuentes y generalmente leves. Estos pueden manifestarse como una leve debilidad en los miembros inferiores. Los reflejos en los tobillos pueden estar disminuidos o ausentes. Algunos pacientes experimentan propiocepción alterada, lo que puede dar lugar a accidentes o caídas. Deterioro autonómica es raro, aunque esto no se ha estudiado sistemáticamente. Evidencia de este deterioro puede incluir estreñimiento después del uso de alcaloides de la vinca, hipotensión ortostática,

disfunción urinaria, y disfunción sexual.

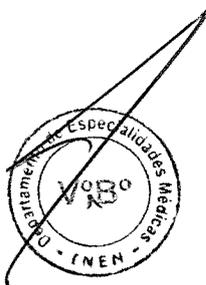
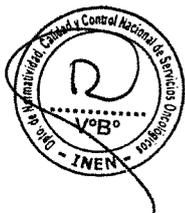
6.1.1. SIGNOS Y SINTOMAS

A diferencia de las pruebas neurofisiológicas especializadas, la evaluación clínica (historia y examen físico) es por lo general la evaluación de primera línea de la Neuropatía Crónica Inflamatoria Desmielinizante (NCID). La historia clínica debe incluir comorbilidad asociada, antecedentes personales y familiares, el consumo de alcohol y otras exposiciones tóxicas, y cualquier NCID experimentada durante el tratamiento anterior. El perfil temporal debe ser descrito en detalle (régimen de dosificación, la duración, horario, por inercia), así como las características y distribución de los signos y síntomas. (Anexo 2)

El examen físico debe describir las características clínicas de la neuropatía, como alteraciones sensoriales, reflejos tendinosos profundos, debilidad motora, características del dolor, síntomas autonómicos, y lo más importante, el deterioro funcional. Para las personas con neuropatía preexistente o hereditaria, los resultados de la evaluación musculo esquelética se deben documentar. Tales anomalías pueden incluir deformidades del pie, tales como arcos altos, tarifa plana, o dedos en martillo (una deformidad de la articulación interfalángica proximal del segundo, tercero o cuarto dedo haciendo que sea permanentemente dobladas).

6.1.2. INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

Las características tóxicas de la neuropatía por quimioterapia dependen del fármaco involucrado y se resumen en el anexo 3.

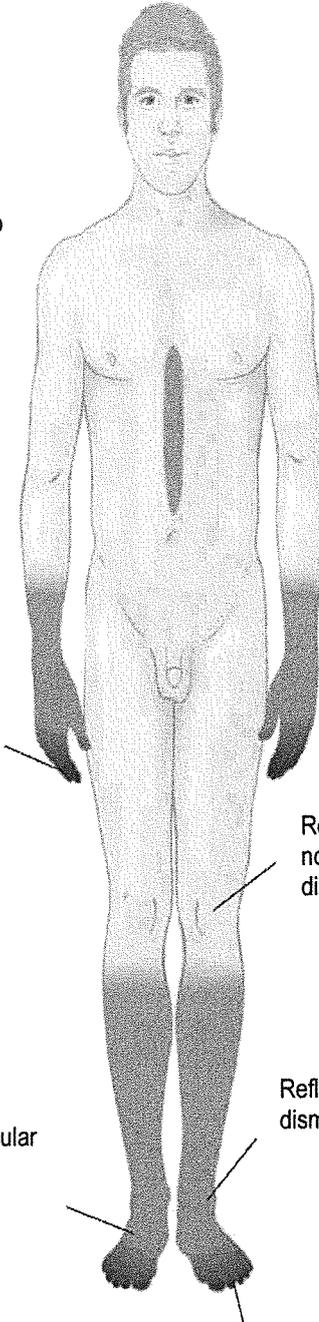


6.1.3. GRÁFICOS, DIAGRAMAS, FOTOGRAFÍAS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEUROPATIA PERIFERICA

Sensibilidad fina,
térmica, vibratoria,
fuerza muscular

-  Normal
-  Disminuido
-  Ausente



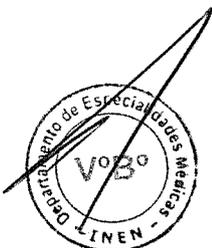
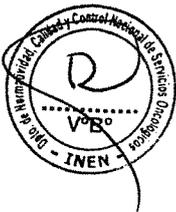
Hiperestesia,
sensibilidad al
contacto

Reflejo rotuliano
normal o
disminuido

Reflejo aquileo
disminuido

Fuerza muscular
normal o
disminuida

Disminución de sensibilidad
táctil, térmica y dolorosa



6.2. DIAGNÓSTICO

- ¿Son los síntomas debido a la neuropatía?
- Si es así, es la neuropatía ¿consecuencia del tratamiento del cáncer, la patología del cáncer, u otras causas no relacionadas con el cáncer?
- ¿Son los síntomas lo suficientemente graves como para requerir intervención?
- Si es así, ¿cuáles son las opciones de intervención o de control de los síntomas?
- ¿Es necesario la modificación o interrupción del tratamiento actual del cáncer?

Hasta la fecha, el estándar de oro para evaluar la Neuropatía Crónica Inflamatoria Desmielinizante (NCID), no se ha definido. Los métodos de evaluación disponibles en la actualidad incluyen la evaluación clínica (sistemas de clasificación), las pruebas objetivas y cuestionarios a pacientes. Sin embargo, la normalización es deficiente a través de estas modalidades. La naturaleza altamente subjetiva del dolor y otros síntomas neuropáticos hacen de las mediciones poco objetivas. Se observa con frecuencia pobre correlación entre los hallazgos objetivos o la evaluación médica y gravedad de los síntomas informados por el paciente.

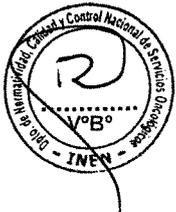
6.2.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

La polineuropatía inducida por quimioterapia tiene una serie de características de diagnóstico que pueden ayudar a distinguir de otras neuropatías (por ejemplo, paraneoplásica, síndrome del túnel carpiano, neuropatía diabética, neuropatía metabólica). Estos son:

- Distal, "guantes y medias", dependiente de la longitud.
- De distribución simétrica.
- Síntomas predominantemente sensoriales (sobre todo el dolor), tanto en la frecuencia y gravedad, en relación con los síntomas motores.
- El inicio después de la administración de la quimioterapia, que puede ser progresiva, rápida.
- Dosis dependiente.

6.2.2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Neuropatía relacionada con etanol.
- Esclerosis Lateral Amiotrófica.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
- Neuropatía Diabética.
- Síndrome miasténico de Lambert-Eaton.
- Neuropatía metabólica.
- Miastenia Gravis.
- Neuropatías nutricionales.
- Neuropatía autonómica paraneoplásica.
- Neuropatía urémica.
- Enfermedades neurológicas asociadas a deficiencia de vitamina B12.



6.3. EXÁMENES AUXILIARES

Pruebas neurofisiológicas tales como la electromiografía (EMG), estudios de conducción nerviosa (NCS), y las pruebas sensoriales cuantitativas (QST) son evaluaciones cuantitativas objetivas de la función del sistema nervioso periférico. Limitaciones de las pruebas objetivas incluyen el coste y la necesidad de conocimientos subespecializados que pueden no ser de fácil acceso en todos los centros médicos. Algunas de estas pruebas también son invasivas, lo que lleva a la baja adherencia de los pacientes. Además, los informes sobre el valor añadido a un examen médico o cuestionarios de pacientes para CIPN han sido inconsistentes. En general, los hallazgos neurofisiológicos objetivos correlacionan mal con los informes subjetivos de los pacientes, con una tendencia a subestimarlos.

6.3.1. PATOLOGÍA CLÍNICA

Biopsia de nervio sural.

6.3.2. EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

Una serie de pruebas de laboratorio y de imágenes están disponible para ayudar a evaluar si hay otras posibles causas de neuropatía, como el panel paraneoplásico (anti-Hu, anti-Yo, anti-Mag), análisis de sangre para deficiencias nutricionales o metabólicas, o resonancia magnética para identificar radiculopatías compresivas. Sin embargo, estos generalmente sólo se llevan a cabo en casos atípicos de cáncer.



Biopsia de piel en sitios anatómicos proximales y distales se realizan para medir la densidad de las fibras nerviosas intra-epidérmicas para evaluar neuropatías de fibras pequeñas. Aunque es muy específica, tiene baja sensibilidad y las mismas limitaciones que las pruebas neurofisiológicas (costo, el dolor, la falta de correlación con los informes de los pacientes).

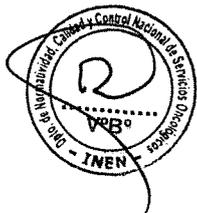


6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

El inicio del tratamiento será definido por neurología según el resultado de las evaluaciones clínicas y neurofisiológicas y posteriormente podrá ser continuado por departamento de origen.

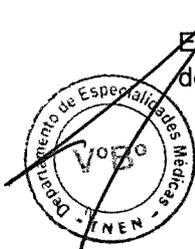
6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

Muchos agentes se han propuesto para la prevención de la neuropatía causada por fármacos antineoplásicos. Los mecanismos por los que la mayoría de estos fármacos podría minimizar la neuropatía se basan en los datos preclínicos limitados y la opinión de expertos. El anexo 4 enumera estos agentes, el mecanismo propuesto para la prevención de CIPN, y los resultados de estudios clínicos.



6.4.2. TERAPÉUTICA

El tratamiento de la neuropatía en pacientes con cáncer sigue siendo un reto y depende de la etiología (Anexo 5). Como se indicó, una complicación principal es



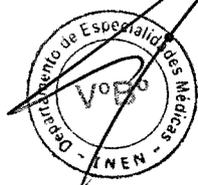
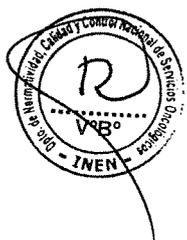
que un paciente puede experimentar los síntomas neuropáticos causados por una combinación de factores. Distinguir CIPN de otros tipos de neuropatía es importante para decidir si el tratamiento antineoplásico necesita modificarse. El daño al sistema nervioso periférico en otros niveles, como la raíz del nervio y plexo, puede simular una neuropatía periférica. Se debe tomar en cuenta en la evaluación la exclusión de estos trastornos, en particular en pacientes con una historia de enfermedad degenerativa o radioterapia a nivel de columna vertebral que afecta la raíz nerviosa o plexo.

La identificación de una neuropatía subyacente esencial, ya que el tratamiento específico están disponibles para ciertas neuropatías relacionadas:

- Hereditaria: los pacientes con cáncer y con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth deben evitar vincristina.
- Diabetes: control del nivel de glucosa y el peso, el ejercicio y el alivio del dolor puede ser útiles.
- Alcohol: evitar el alcohol, la mejora de la nutrición (suplementos vitamínicos), y el alivio del dolor puede ser útil
- VIH: el control del VIH y la selección de medicamentos que tiene un bajo riesgo de contribuir a la neuropatía
- El síndrome de Guillain-Barré: inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y plasmaféresis.
- Idiopática: polineuropatía crónica desmielinizante (CIDP): esteroides, inmunoglobulina intravenosa, y plasmaféresis
- Mononeuropatías (es decir, mononeuropatía mediana causando el síndrome del túnel carpiano, mononeuropatía cubital): férulas de reposo para mano, terapia física ocupacional, inyección de corticosteroides, descompresión quirúrgica.

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO

- Antidepresivos tricíclicos: Algunos signos y síntomas de la intoxicación por antidepresivos incluyen sequedad bucal, visión borrosa, midriasis, cansancio, retención urinaria (por aumento de la tonalidad del músculo liso), aumento de la temperatura, arritmias, hipotensión postural, convulsiones, shock, coma y muerte. Debido a la absorción retardada, su prolongada vida media y su circulación hepática, el paciente puede encontrarse bajo riesgo en periodos de 4 a 6 días.
- Duloxetina: Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$): Náuseas (25,2%), cefalea (15,3%), sequedad de boca (13,8%), somnolencia (10,9%), fatiga (10,8%), insomnio (10,4%), mareos (10,3%) y estreñimiento (10,3%).
- Venlafaxina: Cefalea, náusea, insomnio, astenia (fatiga), mareos, trastorno de eyaculación, somnolencia, sequedad bucal, diaforesis, falta de memoria
- Gabapentina: incluyen vértigos, somnolencia y edema periférico (hinchazón de extremidades); estos efectos aparecen principalmente en personas ancianas que toman dosis elevadas. También se observó que los niños de 3 a 12 años eran susceptibles de cambios leves a moderados del estado de ánimo, irritabilidad, problemas de concentración e hiperactividad. Se observó un incremento de la formación de adenocarcinomas en ratas durante los ensayos preclínicos, aunque la significación clínica de estos resultados permanece indeterminada. Aunque raramente, se han dado algunos casos de hepatotoxicidad publicados en la literatura.
- Pregabalina: Las reacciones adversas más frecuentemente informadas en los



estudios clínicos son los mareos (29% de los pacientes tratados con PGB contra el 9% de los asignados a placebo) y la somnolencia (22% y 8%, respectivamente). Los efectos cardiovasculares no son significativos y no se demostraron efectos sobre la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Se informó aumento de peso relacionado con la dosis y casos de mioclonías, asterixis y ginecomastia. Se describió un caso de encefalopatía y edema del cuerpo calloso luego de la interrupción abrupta de la PGB.

6.4.4. PRONÓSTICO

Pronóstico de cada paciente depende de la gravedad de la neuropatía, tiempo de exposición a la sustancia tóxica y dosis total acumulable y tipo de quimioterápico relacionado con la neuropatía. La recuperación puede iniciar luego de 3 meses de suspendida el fármaco quimioterápico o durar años y dejar secuelas incapacitantes.

6.5. COMPLICACIONES

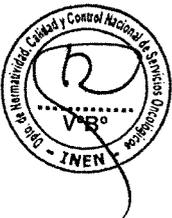
Las complicaciones más comunes de las neuropatías periféricas es probable infecciosas debido a que el paciente ha perdido la capacidad de percibir dolor. Por lo tanto, si se hace daño y las lesiones se producen con la integridad de la piel afectada, son puertas de entrada a diferentes patógenos microbianos.

Otras complicaciones son:

- Dificultad para respirar
- La disfagia
- Arritmias
- Paresias
- Supresión de las sensaciones
- Impotencia
- Amputación de las extremidades

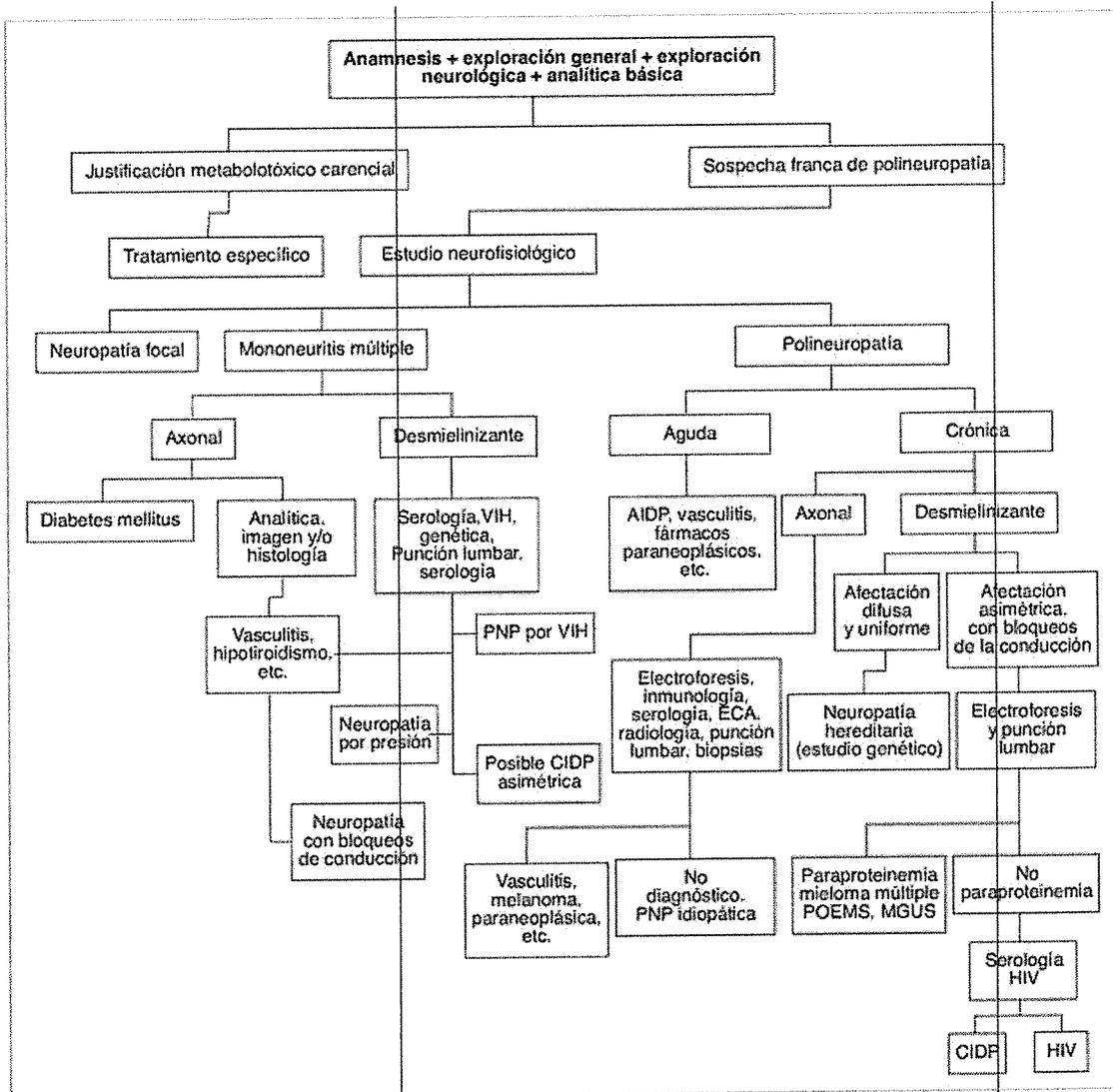
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Luego de realizado el diagnóstico y tratamiento, el paciente podrá continuar controles por departamento de origen.



6.7. FLUXOGRAMA

VALORACIÓN DE LA NEUROPATIA PERIFERICA



Abreviaturas: PNP: polineuropatía, VIH: virus de inmunodeficiencia humana, AIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, ECA: enzima convertidora de angiotensina, CIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.



VII. ANEXOS

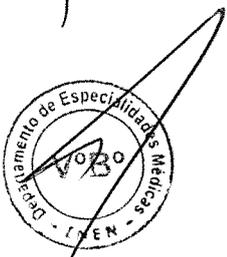
ANEXO 1: FARMACOS INVOLUCRADOS EN NEUROPATIA

GRUPO	AGENTE ANTINEOPLÁSICO
COMPUESTOS DERIVADOS DEL PLATINO	CISPLATINO (CDDP) CARBOPLATINO (CBDA), OXALIPLATINO (OXL)
ALCALOIDES DE LA VINCA	VINCRISTINA, VINDESINA, VINBLASTINA, VINOELBINA
TAXANOS	PACLITAXEL, DOCETAXEL
EPOTILONAS	IXABEPILONA
FARMACOS INMUNOMODULARES	TALIDOMIDA, BORTEZOMIB, LENALIDOMIDA
AGENTE ALQUILANTE	PROCARBACINA, IFOSFAMIDA
INHIBIDOR DE LA TOPOISOMERASA	ETOPOSIDO (VP-16)
METALOIDES	ARSENICO
ANTIMETABOLITOS (INFRECUENTE, CASOS ANECDOTICOS COMUNICADOS)	5-FLUOROURACILO (5-FU), CAPECITABINA, GEMCITABINA, FLUDARABINA Y CITARABINA
INHIBIDOR DE LA FARMESILTRANSFERASA (INFRECUENTE)	TIPIFARNIB
ANTIPROTOZOICO Y ANTIHELMINTICO (NO SE USA ACTUALMENTE EN ONCOLOGÍA)	SURAMINA (NEUROPATIA DESMIELINIZANTE)



ANEXO 2: HALLAZGOS CLÍNICOS EN NEUROPATIA POR QUIMIOTERAPIA

	NEGATIVOS	POSITIVOS
MOTORES	DEBILIDAD FATIGA HIPORREFLEXIA-ARREFLEXIA HIPOTONIA	FASCICULACIONES CALAMBRES PIERNAS INQUIETAS
SENSITIVOS - FIBRAS GRANDES	DISMINUCIÓN DE SENSIBILIDAD VIBRATORIA DISMINUCIÓN SENSIBILIDAD POSICIONAL HIPORREFLEXIA -ARREFLEXIA ATAXIA HIPOTONIA DISMINUCION SENSIBILIDAD DOLOROSA	SENSACIÓN DE APRETON HORMIGUEOS ALFILERES O AGUJAS ARDOR
- FIBRAS PEQUEÑAS	DISMINUCION SENSIBILIDAD TERMICA	PUNZADAS CORRENTAZOS DISPAROS
AUTONOMICOS	HIPOTENSIÓN ARRITMIAS DISMINUCIÓN DE LA SUDORACIÓN DISFUNCIÓN ERECTIL RETARDO EN VACIAMIENTO GASTRICO RETENCION URINARIA ESTREÑIMIENTO	HIPERTENSIÓN ARRITMIAS SUDORACION EXCESIVA DIARREA

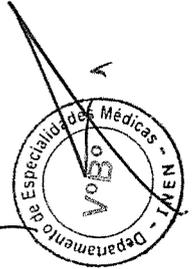


ANEXO 3: CARACTERÍSTICAS DE LA TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA

AGENCIA	MECANISMO DE ACCIÓN	DOSES ACUMULADA NEUROTOXICA	INCIDENCIA	CLÍNICA	EMG	EVOLUCIÓN
CISPLATINO		> 300 mg/m ²	30-40%	NEUROPATIA SENSITIVA PURA, PUEDE SER ASIMETRICA (2 A 3 CICLO)		IRREVERSIBLE EN LA MAYORIA DE LOS PACIENTES
CARBOPLATINO	UNION IRREVERSIBLE AL ADN, APOPTOSIS NEURONAL	> 400 mg/m ²	10-20%	SIMILAR PERO MENOS INTENSA	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVA PURA (NEURONOPATIA)	
OXALIPLATINO	UNION IRREVERSIBLE AL ADN, APOPTOSIS NEURONAL.	> 750 mg/m ²	50-60% <10% SEVERA	CRONICA: SIMILAR A CISPLATINO EFECTO COASTING HASTA 6 MESES TRAS TRATAMIENTO ARREFLEXIA AQUILEANA	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVA PURA (NEURONOPATIA)	40% RECUPERACION COMPLETA. A LOS 4 AÑOS: 3-4 % GRADO 2 Y < 1% GRADO 3
PACLITAXEL	DISFUNCION DE CANALES DE SODIO DEPENDIENTES DE VOLTAJE DISFUNCION DEL TRANSPORTE AXONAL Y CELULAR MEDIADO POR MICROTUBULOS	Sin dosis acumulada > 200 mg/m ² > 500 mg/m ²	65-98% 70% 95%	AGUDA: PARESTESIAS DISTALES EN MANOS, PERIBUCALES Y FARINGOLARINGEAS. CONTRACCIONES MUSCULARES SIMILARES A NEUROMIOTONIA. TRANSITORIA 48H A 15D NEUROPATIA SENSITIVOMOTORA QUE PUEDE SER PRECOZ. PARESTESIAS SIMULTANEAS MANOS Y PIES. OCASIONALMENTE PARESTESIAS PERIORALES Y LENGUA. DEBILIDAD DISTAL Y/O PROXIMAL. ARTROMIALGIAS FRECUENTES	DESCARGAS REPETITIVAS Y NEUROMIOTONICAS	SIEMPRE REVERSIBLE REVERSIBLE EN LA MAYORIA DE PACIENTES
			SEVERA 10%	PRECOZ: HIPORREFLEXIA – ARREFLEXIA AQUILEANA. DISAUTONOMIA. ILEO PARALITICO, HIPOTENSION ORTOSTATICA		



AGENTE	MECANISMO DE ACCION	DOSES ACUMULADA NEUROTOXICA	INCIDENCIA DE NEUROTOXICIDAD	CLINICA	EMG	EVOLUCION
DOCETAXEL		1.50-1100 mg/m ²	HASTA 50% SEVERA HASTA 25%	SIMILAR A PACLITAXEL, PUEDE SER MAS SEVERA. EFECTO COASTING DESCRITO	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVO MOTORA	REVERSIBLE EN LA MAYORIA DE PACIENTES
VINCISTINA	DISFUNCION DEL TRANSPORTE AXONAL Y CELULAR MEDIADO POR MICROTUBULOS	> 1.4 mg/m ² DOSIS LIMITANTE: 30 a 50 mg	30-40%	NEUROPATIA SENSITIVA Y MOTORA. DISTAL, SIMETRICA. DEBILIDAD MUSCULAR EXTENSORA PRECOZ (A LAS 2 SEM) HIPORREFLEXIA - ARREFLEXIA. DISAUTONOMIA 30%. COASTING. DOLOR FRECUENTE	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVO MOTORA. SE HAN DESCRITO CASOS DESMIELINIZANTES QUE SIMULAN SINDROME DE GUILLAIN-BARRE	REVERSIBLE. LA RECUPERACION PUEDE TARDAR HASTA 2 AÑOS
VINOELBINA		25 - 30 mg/m ²	6-25% 3% SEVERA	NEUROPATIA SENSITIVA > MOTORA. DISTAL, SIMETRICA. DISAUTONOMIA (ILIEO PARALITICO)		REVERSIBLE
BORTEZOMIB		CONTROVERTIDO 30 mg/m ² CASOS DESCRITOS TRAS PRIMER CICLO	30-64%	NEUROPATIA SENSITIVA => MOTORA		64% REVERSIBLE HASTA SITUACION PRETRATAMIENTO EN MENOS DE 3 MESES
TALIDOMIDA	DESCONOCIDA	CONTROVERTIDO > 20 g	14-70% 7% SEVERA	NEUROPATIA SENSITIVA > MOTORA. DISTAL. DEBILIDAD PROXIMAL DESCRITA. REFLEJOS SUELEN ESTAR PRESERVADOS	NEUROPATIA AXONAL SENSITIVO MOTORA	IRREVERSIBLE
TRIOXIDO DE ARSENICO	BIQUEO DEL CICLO DE KREBS, PEROXIDACION DE LIPIDOS	DESCONOCIDO	17%	NEUROPATIA SENSITIVOMOTORA SUBAGUDA Y PROGRESIVA. LINEAS DE MEE'S EN UNAS. HIPERQUERATOSIS		PARCIALMENTE REVERSIBLE



ANEXO 4: PREVENCIÓN DE NEUROPATIA POR QUIMIOTERAPIA

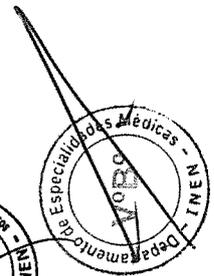
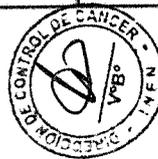
Agentes que previenen la Neuropatía por Quimioterapia	
Medicación	Mecanismo de acción
Agentes con hallazgos significativos en estudio aleatorizados	
<ul style="list-style-type: none"> Vitamina E 	Antioxidante/minimiza daño neuronal.
<ul style="list-style-type: none"> Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ 	Facilita función de canales de Na ⁺ , transporta oxalato.
<ul style="list-style-type: none"> Glutamina 	Incrementa el factor de crecimiento nervioso Disminuye la acumulación de derivados del platino en GRD.
<ul style="list-style-type: none"> Glutation 	Antioxidante, incrementa la concentración sanguínea de glutatión.
<ul style="list-style-type: none"> N-acetilcisteína 	Inhibe la descarga de alta frecuencia nerviosa.
<ul style="list-style-type: none"> Oxcarbazepina 	Modula los canales iónicos.
<ul style="list-style-type: none"> Xaliproden 	Agente neurotrófico no peptídico.

ANEXO 5: ESQUEMA DE TRATAMIENTO DE NEUROPATIA POR QUIMIOTERAPIA



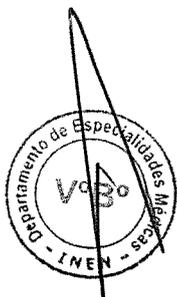
Clase de Medicamento	GUÍAS DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO (excluyendo neuralgia del trigémino)		
	NeuPSIG Grupo de interés especial, en el dolor neuropático	CPS Sociedad canadiense del dolor	EFNS Federación Europea de sociedades neurológicas
α-ligandos (Gabapentina/Pregabalina)	1 ^{era} línea	1 ^{era} línea	1 ^{era} línea
Antidepresivos tricíclicos	1 ^{era} línea	1 ^{era} línea	1 ^{era} línea
IRSN (Duloxetina/Venlafaxina)	1 ^{era} línea	2 ^{da} línea	2 ^{da} línea (1 ^{era} línea neuropatía DM)
Lidocaína tópica	1 ^{era} línea neuropatía localizada	2 ^{da} línea neuropatía localizada	1 ^{era} línea neuropatía localizada
Analgésicos opiodes	2 ^{da} línea	3 ^{era} línea	3 ^{era} línea
Tramadol	2 ^{da} línea	3 ^{era} línea	2 ^{da} línea

MEDICAMENTO	DOSIS DE INICIO	TITULACIÓN	DOSIS MÁXIMA
Nortriptilina, Desipramina, Amitriptilina	25mg HS	↑ 25mg diarios c 3-7/d	150mg/d
Duloxetina	30mg/d	↑ a 60mg una vez c/d desp. 1 sem	60mg BID
Venlafaxina	37.5mg/d o BID	↑ a 75mg c/se	225mg/d]
Gabapentina	100-300mg HS 100-300mg TID	↑ a 100-300mg/d TID c/7d	3600mg/d (1200mg/TID)
Pregabalina	50mg TID 75mg BID	↑ a 300mg/d después de 3-7d, luego a 150mg/d c/7d	600mg/d (200mg TID o 300mg BID)
Lidocaina Tópica (spray/gel)	Máx 3 parches diarios, por máx 12h	No se necesita	3 parches diarios, por un máx de 12-18h
Agonistas Opioides, Morfina Metadona, Oxycodona	10-15mg morfina c/4h (usar equianalgesia con otros opioides)	Después de 1-2 sem pasar dosis total diaria a opioide de acción prolongada	No dosis máx con una adecuada titulación
Tramadol	50mg c/d o BID	↑ 50-100mg/d en dosis dividida c/7d	400mg/d (100mg QUID) Ptes ≥ 75 años 300mg/d



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, et al. Diagnosis, management and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006; 33:15–49.
2. Langkjer ST, Ejlertsen B, Mouridsen H, et al. Vinorelbine as first line or second-line therapy for advanced breast cancer: a phase I-II trial by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008; 47:735–739.
3. Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off therapy worsening. *Neurology* 2005;64:1076–1077
4. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:5542–5551.
5. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced microtubule stabilizing agents. *J Clin Oncol* 2006; 24:1633–1642.
6. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24:3113–3120.
7. *Michael D. Stubblefield NCCN Task Force Report: Management of Neuropathy in Cancer Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 7 Supplement 5.*



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON CÁNCER

I. FINALIDAD

Contribuir con el manejo adecuado del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer y disminuir la morbilidad asociada.

II. OBJETIVO

Establecer los criterios técnicos para el diagnóstico y tratamiento adecuado del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía de práctica clínica es de aplicación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Institutos Regionales y Hospitales que cuentan con Unidad o Servicio o Departamento de Oncología.

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN PACIENTES CON CÁNCER

4.1 NOMBRE Y CÓDIGO: DETERIORO COGNITIVO LEVE F06.7

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Deterioro cognitivo post-quimioterapia (DCPQ) (también conocida como disfunción cognitiva inducida por quimioterapia) describe el deterioro cognitivo que puede resultar del tratamiento con quimioterapia.

Los cambios comunes en el funcionamiento cognitivo asociado a la quimioterapia incluyen la función ejecutiva (juicio), velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, y capacidad de organización. Además, alteración de la capacidad lingüística, concentración, memoria y/o atención puede causar un aumento en los niveles de estrés y disminución de rendimiento en el trabajo cuando se requiere mayor funcionamiento cognitivo.

5.2. ETIOLOGÍA

- Cáncer
- Tratamiento del cáncer
 - Quimioterapia
 - Hormonoterapia
 - Terapia biológica (interferón)
 - Procedimientos neuroquirúrgicos
 - Radioterapia craneal
- Inactividad luego de tratamiento del cáncer
- Anemia
- Trastornos metabólicos/endocrinos (menopausia, distiroidismos)



- Dolor
- Alteraciones emocionales (depresión, ansiedad)
- Trastornos del sueño
- Desnutrición
- Efectos adversos de tratamiento de soporte
- Comorbilidades.

5.3. FISIOPATOLOGIA

El mecanismo del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer no es bien conocido. Se plantean dos grandes teorías: el efecto directo de los quimioterápicos en el cerebro, y el papel de las hormonas en la salud del sistema nervioso. Los posibles mecanismos de daño neuronal son:

- Efectos neurotóxicos directos de la quimioterapia causando injuria neuronal o de las células circundantes, niveles de neurotransmisores alterados.
- Corteza frontal y la integridad de la materia blanca.
- Estrés oxidativo y daño en el ADN.
- Muerte celular y desaceleración de la división celular en la zona su ventricular.
- Cambios hormonales inducidos.
- Desregulación inmune y / o liberación de citoquinas.
- IL-6.
- Eventos trombóticos a nivel de vasos pequeños del sistema nervioso central.
- Predisposición genética (incapacidad de reparación del ADN).
- Alteración del Alelo E4 de la apolipoproteína E.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS



Las mejoras en los tratamientos para muchos tipos de cáncer han dado lugar a una mayor supervivencia de los pacientes y esfuerzos se han desplazado hacia la investigación y mejora de la calidad de vida de los sobrevivientes. Durante y poco después de la quimioterapia para el cáncer, muchos pacientes reportan déficits de atención, pérdida de memoria y procesos de pensamiento confusos.



Hasta el 70% de los pacientes con cáncer manifiestan que estas dificultades cognitivas persisten más allá de la duración del tratamiento, y para algunos el impacto en el funcionamiento diario es el factor de supervivencia más problemática que enfrentan.

Por lo general, afecta a alrededor del 10-40% de los pacientes con cáncer de mama, con tasas más altas entre las mujeres pre-menopáusicas y pacientes que reciben quimioterapia de dosis altas.



El 35% de 84 pacientes de cáncer de mama mostró deterioro cognitivo antes de la quimioterapia, y además, la disfunción persistió con quimioterapia:

- Al inicio del tratamiento – deterioro cognitivo en el 33%
- Corto plazo (> 3 semanas después de la quimioterapia) - 61%.
- A largo plazo (1 año después de la quimioterapia) - 45% estable y 45% mejoran.



5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Existen muchos factores que tienen impacto en el grado de deterioro cognitivo:

- La intensidad o el número de dosis de la quimioterapia.
- La quimioterapia de alta dosis tienen un efecto mayor sobre la disfunción cognitiva en comparación con la quimioterapia de dosis estándar.
- Muchos agentes quimioterapéuticos son conocidos por causar neurotoxicidad directa.
- Ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, metotrexato y se ha demostrado que producen mayor deterioro cognitivo que los regímenes que contienen antraciclinas.
- La edad avanzada es un factor de riesgo conocido.
- La presencia del alelo de la apolipoproteína (APOE) puede aumentar el riesgo de los pacientes para el deterioro cognitivo después de la quimioterapia.

5.5.1. ESTILOS DE VIDA

En otras poblaciones en riesgo, alteraciones cognitivas se han relacionado con diversos factores de estilos de vida. Estos factores no se han investigado en pacientes con cáncer, pero merecen atención, ya que pueden afectar de manera similar el grado en que el rendimiento cognitivo se ve afectada por la quimioterapia.

Podemos esperar que individuos con altos niveles de actividad física, y que tienen dietas con bajo contenido en grasas y calorías y alto contenido de antioxidantes, puede estar protegido contra los efectos negativos en la cognición relacionados con la quimioterapia.

Los factores psicosociales también se deben tomar en consideración, las investigaciones han demostrado que los pacientes ancianos y los pacientes con daño cerebral se desempeñan mucho mejor en las pruebas neuropsicológicas cognitivas y disfrutan de una mejor calidad de vida cuando está rodeados por sus familiares y cuidadores.

Un ambiente positivo, en sí mismo, no puede ser suficiente para evitar déficits cognitivos relacionados con la quimioterapia, pero podría ayudar a reducir al mínimo los impedimentos. La gestión eficaz de los problemas psicosociales también podría hacer que el paciente responda mejor a programas de rehabilitación cognitiva.

5.5.2. FACTORES HEREDITARIOS

Predisposición genética con incapacidad de reparación del ADN asociado a polimorfismo del Alelo e4 de la apolipoproteína E.



VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

Cuando se produce el deterioro cognitivo, las alteraciones clínicas se expresan típicamente con alteraciones en la velocidad de procesamiento, atención/concentración, y funciones ejecutivas los cuales se relacionan con la función de los lóbulos frontales, y alteración en memoria visual y verbal, que se cree que están bajo el control del hipocampo.

6.1.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

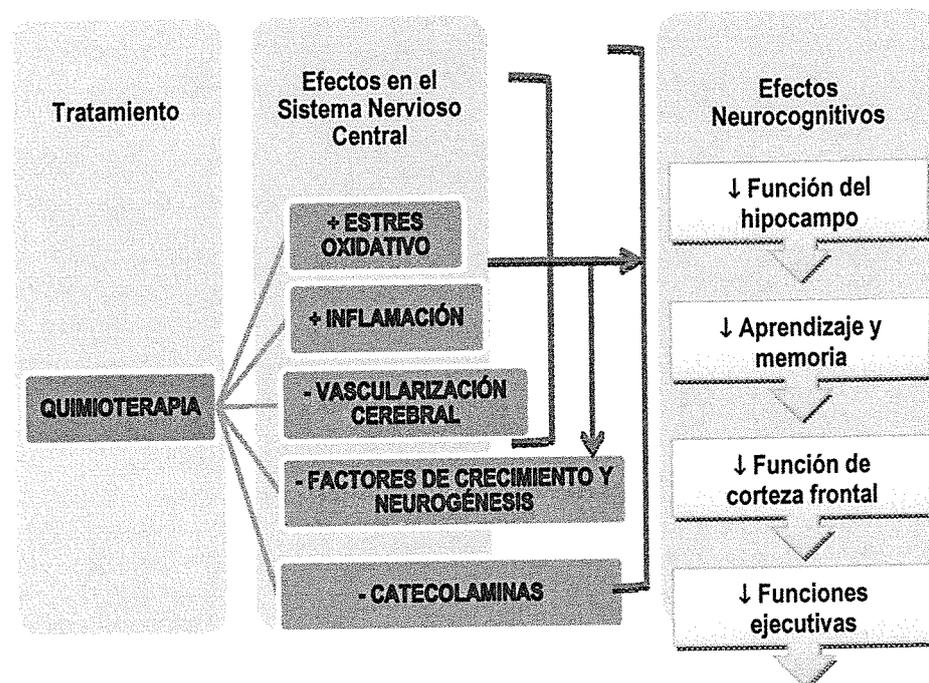
- Alteraciones de memoria y concentración.
- Alteraciones de funciones ejecutivas.
- Capacidad para aprender nueva información.
- Alteraciones en comprensión de lectura.
- Dificultad para trabajar con números

6.1.2. INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

- No todas las personas se ven afectadas (15-20%).
- Los problemas pueden aparecer y desaparecer (días buenos y malos).
- A menudo empeora en situaciones específicas:
 - Multitarea
 - En situaciones de estrés
 - Fatiga
 - Insomnio

6.1.3. GRÁFICOS, DIAGRAMAS, FOTOGRAFÍAS

MECANISMO DEL DETERIORO COGNITIVO POR QUIMIOTERAPIA



6.2. DIAGNÓSTICO

Hasta la fecha, la evaluación funcional cognitiva del tratamiento del cáncer (FACT-Cog) es la única herramienta de evaluación creada específicamente para evaluar el deterioro cognitivo durante y después del tratamiento del cáncer. El FACT-Cog incluye una escala de medidas que un paciente puede autoaplicarse. Esta herramienta evalúa la memoria, la agudeza mental, la atención, la concentración, la interferencia funcional, déficit que otros observan, los cambios funcionales, la calidad de vida, y la fluidez verbal.

6.2.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La disfunción cognitiva puede estar asociada con numerosos aspectos del cáncer y su tratamiento, y necesita ser evaluado a fondo antes de su diagnóstico. Aunque los pacientes que están recibiendo quimioterapia, están predispuestos a adquirir otra enfermedad o condición emergente. La fatiga severa con o sin anemia, depresión, ansiedad o el dolor pueden causar deterioro cognitivo.

Además, las lesiones cerebrales (primaria o secundaria), accidente cerebrovascular, lesión cerebral aguda, deshidratación, infección, sepsis, anormalidades de sodio, hipercalcemia, esteroides, opiáceos, sedantes, terapia con tamoxifeno, disfunción de la tiroides, diabetes, y la menopausia pueden todos causar deterioro cognitivo en la presencia o ausencia de quimioterapia y deben ser evaluados a fondo y se tratan, si es posible.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

TEST NEUROPSICOLÓGICOS

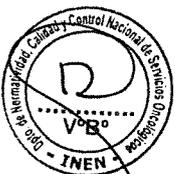
Test neuropsicológico	Habilidad cognitiva
Trail making test	Función ejecutiva
Cowat	Fluencia verbal
RAVLT	Aprendizaje verbal y memoria
Span de dígitos	Memoria de trabajo
RCFT	Habilidad de construcción visoespacial
Memoria lógica	Aprendizaje verbal y memoria
Tiempo de inspección	Velocidad de procesamiento
Test de palabras	Función ejecutiva
Símbolos	Atención, velocidad de procesamiento,

6.3.1. DE IMÁGENES

Estudios de resonancia magnética y PET sugieren que hay cambios en la estructura y función del cerebro asociada con la quimioterapia.

6.3.2. DE EXÁMENES ESPECIALIZADOS

Estudios de EEG sugieren cambios en el procesamiento de la información (alteración de potenciales evocados P300) asociados con la quimioterapia.



6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

Paciente requiere evaluación por médico Neurólogo y Neuropsicólogo para realizar pruebas de diagnóstico especializado.

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

- Ejercicios de entrenamiento de memoria y atención (errores cognitivos comunes y tipos de memoria y atención)
- Estrategias compensatorias (listas, calendarios, auto instructivos, programación, higiene de sueño, manejo de la fatiga)
- Ejercicios de relajación (relajación muscular progresiva, ejercicios de respiración)
- Solución de problemas (programa estructurado para mejorar habilidades en la vida diaria).

6.4.2. TERAPÉUTICA

Tratamiento	Efecto neuroprotector	Evidencia clínica
Eritropoyetina (EPO)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la expresión de enzimas de protección contra el estrés oxidativo y disminuye los niveles de radicales libres mediados por el óxido nítrico • Modificación de la neurotransmisión • Aumento de la neoangiogénesis/normalización del flujo sanguíneo cerebral. 	3 estudios encontraron efectos positivos del tratamiento de EPO sobre la cognición durante la quimioterapia y poco después de finalizado el tratamiento.
Metilfenidato	<p>Influencia el sistema catecolaminérgico, inhibe el transportador de dopamina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede proteger contra la formación de especies reactivas de oxígeno dopamina asociados (como ocurre en la enfermedad de Parkinson y la neurotoxicidad inducida por metanfetamina) mediante la atenuación o prevención de la acumulación anormal de dopamina citoplasmática • Aumenta los niveles extracelulares de dopamina en la corteza prefrontal y el cuerpo estriado y modula el tono catecolaminérgico. 	Dos ensayos controlados aleatorios no encontraron efectos positivos del MPH en la cognición en los sobrevivientes de cáncer de mama.
Modafinilo	<p>Modafinilo es un psicoestimulante que inhibe tanto el transportador de dopamina y el transportador de norepinefrina, sus efectos principales parecen ser a través del sistema catecolaminérgico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se incrementa significativamente los niveles extracelulares de dopamina, norepinefrina, serotonina, glutamato, e histamina y disminuye los niveles de ácido γ-amino-butírico. 	Dos ensayos controlados aleatorios han encontrado efectos positivos de modafinilo en la cognición. Los efectos positivos se observaron en la calidad de la memoria episódica, velocidad en el procesamiento visual y flexibilidad del procesamiento mental.



Tratamiento	Efecto neuroprotector	Evidencia clínica
Donepezilo	<p>El donepezilo es un inhibidor de la colinesterasa, que tiene muchas de las acciones neuroprotectoras en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mitiga los efectos del estrés oxidativo • Modula la neurotransmisión • Mejora el flujo sanguíneo cerebral y la actividad de acoplamiento • Mejora la neuroplasticidad • Reduce los niveles de citoquinas pro inflamatorias 	<p>Un estudio preclínico demostró que los ratones tratados con donepezilo durante la quimioterapia mejoran la memoria espacial y el aprendizaje de reglas.</p>
Fluoxetina	<p>La fluoxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que aumenta la serotonina extracelular y parece modular funciones celulares importantes que se cree que son importantes para la supervivencia de las células neuronales y neuroplasticidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regulación de la proteína de unión de cAMP, factor de transcripción • La producción de factores neurotróficos (por ejemplo, el BDNF) • La regulación del suministro de energía neuronal 	<p>Dos estudios preclínicos han encontrado que la administración de fluoxetina durante la quimioterapia impidió los déficits de memoria y evitó la supresión de la neurogénesis debido a 5-fluorouracilo y metotrexato.</p>
Antioxidantes	<p>El principal modo de acción de los antioxidantes es a través de su capacidad para prevenir la formación de especies reactivas de oxígeno y/o recoger las especies de oxígeno reactivas. Los alimentos que contienen antioxidantes como los arándanos, tienen efectos neuroprotectores adicionales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Activar el elemento vinculante al cAMP. • Aumentar los niveles de BDNF en el Hipocampo. • Reducir los niveles del sistema nervioso central de las citoquinas pro-inflamatorias y la muerte celular. 	<p>Tres estudios preclínicos mostraron que la administración de antioxidantes durante la quimioterapia reduce los marcadores de estrés oxidativo; Dos estudios encontraron protección concomitante de la función cognitiva en animales co-tratados con antioxidantes y la quimioterapia.</p>
Actividad física	<p>El ejercicio tiene muchos efectos en el sistema nervioso central.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminuye la inflamación. • Aumenta los niveles de factores neurotróficos (BDNF, factor de crecimiento tipo insulina 1, factor de crecimiento endotelial vascular) • Aumenta la proliferación celular y la supervivencia neuronal. 	<p>Un estudio preclínico encontró que la actividad física después de la quimioterapia previene la ocurrencia de daños en la memoria de referencia espacial y el deterioro de memoria de reconocimiento causados por la quimioterapia.</p>

6.4.4. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO EFECTOS ADVERSOS DEL METILFENIDATO

El MFD es en general bien tolerado. Los efectos adversos se observan normalmente al inicio del tratamiento, y suelen ser transitorios. Los más frecuentes pueden controlarse reduciendo la dosis u omitiendo la misma en la tarde o noche de ser necesario (por ejemplo, después de las 18 o 6 pm.). En caso de dolor abdominal, puede aliviarse tomando los comprimidos junto con

los alimentos. Si el efecto de la droga desaparece al anochecer, se suele suministrar una dosis nocturna pequeña para resolver síntomas recurrentes tales como conductas alteradas o incapacidad para dormir. Se han encontrado cambios menores en la presión sanguínea y ritmo cardiaco en pacientes bajo tratamiento, aunque raramente tienen relevancia clínica. Estudios contra placebo indican que los efectos secundarios son escasos y leves.

Tradicionalmente, se ha creído que el MFD puede inducir tics nerviosos; en la actualidad se considera que ese riesgo es mínimo. El MFD puede asociarse con una ligera desaceleración del crecimiento. Sin embargo, la evidencia indica que una altura normal se recupera en la adolescencia. Recientemente se ha desestimado el vínculo de la sustancia con una acción supresora sobre la secreción de hormona de crecimiento y de prolactina, tal como había sido postulado.

Los efectos de la sustancia a largo plazo (24 meses) han sido evaluados en humanos (estudios abiertos con metodología idónea) sin reportes de efectos adversos imprevistos o alteraciones clínicamente significativas en signos vitales y pruebas de laboratorio. Asimismo, se han realizado estudios de seguimiento a largo plazo y se han examinado datos epidemiológicos asociados al uso crónico de MFD desde la niñez hasta la edad adulta.

6.4.3.1 EFECTOS ADVERSOS DEL DONEPECILO

Los más frecuentes son:

- Cardiovasculares: Raramente (<1%): bradicardia, síncope, bloqueo sinoauricular y auriculoventricular.
- Digestivas: Ocasionalmente (1-9%): náuseas y/o vómitos, diarrea o estreñimiento, distensión abdominal y anorexia. Son dosis dependiente y suelen remitir con el tratamiento continuado.
- Genitourinarias: Ocasionalmente: incontinencia urinaria.
- Neurológicas: Ocasionalmente (>5%): fatiga, insomnio. Con menor frecuencia, cefalea, vértigos, debilidad, somnolencia, agitación.
- Osteomusculares: Ocasionalmente: mialgia, artralgia (8%). Aumento de concentraciones séricas de creatinquinasa muscular.
- Sanguíneas: Raramente (<1%): anemia, trombocitopenia, eosinofilia.

6.4.4. CRITERIOS DE ALTA

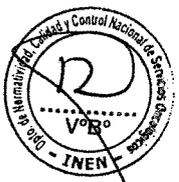
Puntajes normales para la edad en las diferentes escalas neuropsicológicas aplicadas durante los controles clínicos.

6.4.5. PRONÓSTICO

Aunque frustrante, el resultado final es muy bueno: Los síntomas por lo general desaparecen en unos cuatro años.

6.5. COMPLICACIONES

- Aumento de las infecciones en cualquier parte del cuerpo.
- Pérdida de la capacidad para desempeñarse o cuidar de sí mismo.
- Pérdida de la capacidad para interactuar.



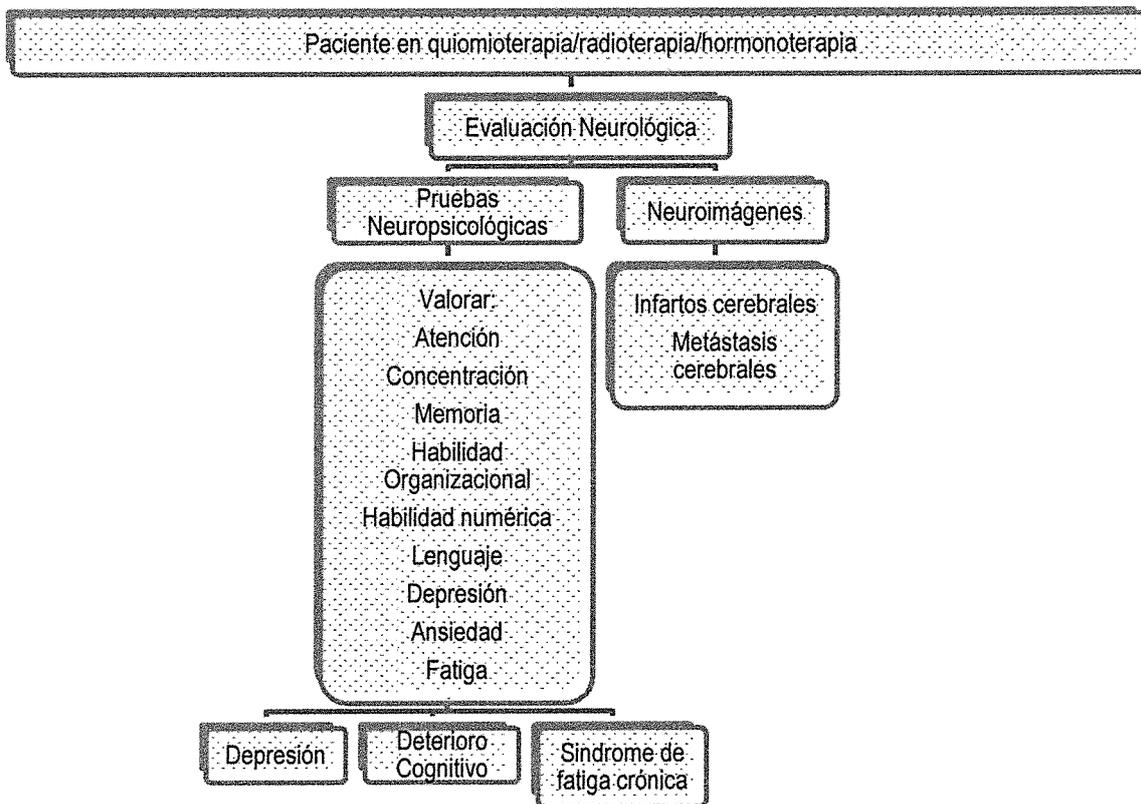
- o Reducción del período de vida.
- o Efectos secundarios de los medicamentos utilizados para tratar el trastorno.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA-REFERENCIA

Paciente requiere control periódico por médico neurólogo para determinar progresión o mejoría del cuadro y determinar duración del tratamiento.

6.7. FLUXOGRAMA

DIAGNÓSTICO DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES ONCOLOGICOS



VII. ANEXOS

"MINI-EXAMEN COGNOSCITIVO"

Paciente Edad
 Ocupación Escolaridad Examinado por Fecha

ORIENTACION

"Dígame el día	Fecha	Mes	Estación	Año	"	PUNTOS	(5)
"Dígame el Hospital (o el lugar)					"		(5)
Ciudad	Prov.	Nación					

FLUJACION

"Repita estas 3 palabras: Presenta-Caballo-Manzana"
 (Repetírlas hasta que las aprenda) (3)

CONCENTRACION Y CALCULO

"Si tiene 30 ptas. Y me va dando de 3 en 3 ¿Cuántas le van quedando? (5)
 "Repita estos números: 5-9-2" (hasta que los aprenda) (3)
 "Ahora hacia atrás"

MEMORIA

"¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes? (3)

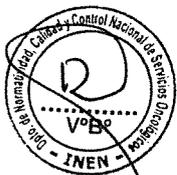
LENGUAJE Y CONSTRUCCION

Mostrar un botigrafo "¿Qué es esto?" Repetirlo con el reloj (2)
 "Repita esta frase": "En un trigal habia cinco perros" (1)
 "Una manzana y una pera son frutas ¿verdad? ¿Qué son el rojo y el verde?" (2)
 "¿Qué son un perro y un gato?" (2)
 "Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa" (3)
 "Lea esto y haga lo que dice". CIERRE LOS OJOS (1)
 "Escriba una frase" (1)
 "Copie este dibujo":



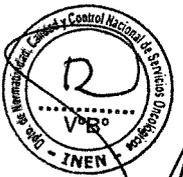
.....(1)

PUNTUACION TOTAL (35)
 Nivel de conciencia
 Ciego Sordo Otros



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. Kristy D. Hodgson The Effect of Chemotherapy on Cognition in Patients Treated for Colorectal Cancer. Advances in Cancer Research & Treatment Vol. 2012.
2. JE Fardell Chemotherapy and Cognitive Impairment: Treatment Options Clinical pharmacology & Therapeutics | VOLUME 90 NUMBER 3 | september 2011.
3. Tim A. Ahles Dealing with Cognitive Impairment in the Patient with Breast Cancer Neurocognitive Research 2012.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA COMPRESIÓN MEDULAR METASTÁSICA

I. FINALIDAD

Contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad por compresión medular metastásica en pacientes oncológicos.

II. OBJETIVO

Estandarizar criterios de diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos con compresión medular metastásica.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Los Institutos Regionales y Hospitales que cuenten con Unidad o Servicio o Departamento Oncológico a nivel nacional, en la que puedan aplicarla o citarla como referencia.

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA COMPRESIÓN MEDULAR METASTÁSICA

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO : COMPRESIÓN MEDULAR METASTÁSICA G95.2

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

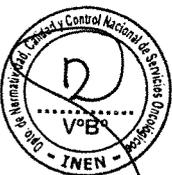
La compresión medular (CM) se define como la invasión del canal medular por un tumor localmente avanzado o por una metástasis que produce compresión o desplazamiento de la médula espinal.

5.2. ETIOLOGÍA

- Metástasis óseas vertebrales (85-90%).
- Tumores primarios de vertebras (osteosarcoma, sarcoma óseo).
- Masa para espinal a través del foramen intervertebral (10-15% linfomas), o por contigüidad (tumor apical de pulmón).
- Metástasis en tejidos blandos perimedulares (plexo de batson).
- Tumores primarios: meningiomas, neurinomas.
- Tumores secundarios: mama, pulmón y próstata.
- Tumores intramedulares primarios: ependimoma, astrocitoma, meduloblastoma.
- Tumores intramedulares secundarios: Pulmón, mama riñón, melanoma.

La compresión medular puede originarse de:

- Metástasis intramedulares.
- Metástasis leptomeníngicas (que son extra medulares e intradurales).
- Metástasis epidurales.



La etiología más frecuente de la compresión medular es la que se genera en metástasis epidurales. La compresión epidural típicamente tiene origen en una de las siguientes localizaciones:

- Cuerpos/ láminas/ apófisis vertebral.
- Espacios paravertebrales (10-15%).
- Espacio epidural (raramente).

5.3. FISIOPATOLOGÍA

El principal mecanismo por el que se lesiona la médula espinal es la alteración vascular. Inicialmente se produce estenosis y obstrucción del flujo del plexo venoso epidural, que da lugar a un edema intersticial vasogénico de la sustancia blanca y, finalmente, a hipoxia, necrosis (gliosis) e infarto de la sustancia gris, con pérdida neurológica definitiva.

Algunas sustancias influyen en la alteración vascular. El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), cuya liberación es estimulada por la hipoxia y la estasis vascular, aumenta la permeabilidad vascular y produce un mayor edema vasogénico y, en consecuencia, más isquemia. Otras sustancias implicadas son las prostaglandinas (PGE2) que se liberan estimuladas por la compresión mecánica. La dexametasona inhibe la expresión del gen que produce el VEGF, la PGE2 y disminuye el edema vasogénico.

Existen dos explicaciones de la alta frecuencia de metástasis en columna vertebral:

- La elevada concentración de factores de crecimiento en el estroma de la médula ósea estimularía la proliferación de células malignas in vitro
- Está documentado que el plexo venoso pre vertebral de Bastón drena las vísceras torácicas, abdominales y pelvianas cuando aumenta la presión intra abdominal.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Es la segunda complicación neurológica más frecuente en los pacientes con enfermedad metastásica, después de las metástasis cerebrales.

Se presenta en un 5-10% de los pacientes oncológicos. En el 10% de los casos constituye la presentación inicial de la enfermedad.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

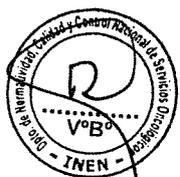
- Aplastamientos vertebrales en radiografía.
- Presencia de metástasis óseas en numerosas localizaciones.
- Metástasis ósea de más de un año de evolución.
- Edad inferior a 60 años.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Forma de Presentación

- Compresión medular súbita: shock medular
- Compresión medular progresiva:



- Lenta, varios meses de dolor antes de los signos neurológicos (mama, linfoma)
- Rápida: horas días (pulmón, mieloma, cáncer renal)

6.1.2. Signos y Síntomas

Dolor (70 a 96% de casos):

Síntoma frecuente, poco específico, aparece 2 a 3 meses antes de la alteración neurológica.

- Localizado (20-80%) aumenta por la noche y primeras horas de la mañana, aumenta con el reposo en cama
- Solo con el movimiento (14%), dolor por inestabilidad mecánica
- Radicular (40-60%), irradiado, incrementa con Valsalva, flexión de cuello y Lasegue.

El 70-96% de los pacientes con compresión medular presentan dolor vertebral, que suele preceder al diagnóstico en días o meses. El dolor puede ser de tipo radicular, local o mixto. El dolor local es el más frecuente y se produce por destrucción y expansión de los elementos óseos vertebrales. En el 70% de los casos, la localización es dorsal, en el 20% lumbar y en el 10% cervical. En un 20-30% de los casos hay múltiples localizaciones no contiguas de CM.

Trastornos motores (76% de casos)

Síntoma más específico pero tardío, paresia progresiva. Aparece de forma progresiva por debajo de la zona medular afectada con pérdida de fuerza, ausencia de tono muscular e hiporreflexia (gradualmente se irá sustituyendo por paraplejía en flexión) y, por último, alteración de la función autonómica con incontinencia urinaria y fecal.

Trastornos sensitivos (51% de casos)

Parestesias, hipo-anestias, disminución de reflejos osteotendinosos, ataxia es más tardía. Suele aparecer varios segmentos medulares por debajo del segmento afectado por la compresión medular, por lo que no es un buen signo para identificar la localización de la compresión medular.

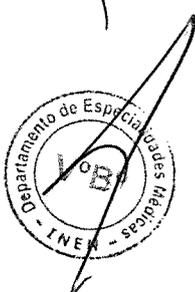
En algún caso, cuando la insuficiencia vascular progresa a isquemia franca, la focalidad neurológica aparece de forma aguda (shock medular,) con pérdida de la función motora y sensitiva de forma brusca por debajo de la zona medular afectada.

Alteraciones esfinterianas y genitales (57% de casos)

Retención urinaria, estreñimiento, micción refleja, erecciones espontáneas.

Fenómenos de liberación medular,

Aumento de reflejos osteotendinosos y Babinski, espasticidad, clonus, automatismos, reflejo de triple retirada.



Trastornos tróficos

Atrofia muscular, úlceras por presión, trastornos de sudoración, vasomotores (edema, cianosis), dolor difuso y articular.

6.1.3. Interacción Cronológica

El tiempo de evolución de la compresión es importante para el pronóstico. La paraparesia secundaria a tumores como el meningioma, con un crecimiento más lento y menos agresivo, tiene mejor recuperación que la secundaria a tumores metastásicos. Un indicador de mal pronóstico funcional es la progresión de la paresia en un periodo menor de 14 días.

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de Diagnóstico

El diagnóstico de la CM se basa en una historia clínica y una exploración neurológica detalladas, con el apoyo del estudio radiológico. En todo paciente oncológico con dolor en el raquis se deben evaluar minuciosamente sus características (local o radicular), la localización y la existencia de focalidad neurológica.

6.2.2. Diagnóstico Diferencial

- Hernias discales: sobre todo cervicales y lumbares (menos frecuentes en la zona dorsal).
- Tumores malignos primarios: suelen afectar al cuerpo vertebral y raramente al disco intervertebral.
- Tumores benignos: hemangioma, neurinoma, fibroma (muy poco frecuentes.)
- Fracturas osteoporóticas.
- Enfermedades degenerativas.
- Enfermedad de Paget.
- Metástasis costales, pleurales o mediastínicas: pueden simular o enmascarar una compresión medular precoz.
- Espondiloartropatías negativas y destructivas del disco intervertebral.
- Espondilodiscitis y osteomielitis vertebrales: se pueden presentar de forma idéntica a una compresión medular y únicamente la resonancia magnética podrá diferenciarlas, aunque será necesario la confirmación diagnóstica mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF).



6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. De Patología Clínica

La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio anatomopatológico de la biopsia por punción-aspiración con aguja fina (PAAF).



6.3.2. De Imágenes

La radiografía simple de columna será de utilidad para identificar la compresión medular si va asociada a fractura vertebral o a masa de partes blandas paravertebral.

La técnica de elección es la resonancia magnética (RM), que permite confirmar el diagnóstico, conocer la extensión de la enfermedad y planificar el posterior tratamiento quirúrgico o radioterápico.

Clasificación clínico radiológica de la compresión medular – Harrington

En base a los rasgos clínicos y radiológicos, Harrington estableció cinco categorías de compresión medular que se correspondían con conductas terapéuticas previamente a la demostración inequívoca del beneficio de la cirugía ortopédica como terapia inicial de la injuria espinal

- I: sin compromiso neurológico significativo
- II: compromiso óseo sin colapso o inestabilidad
- III: compromiso neurológico significativo (motor o sensitivo)
- IV: colapso vertebral con dolor debido a causas mecánicas o inestabilidad, o inestabilidad sin compromiso neurológico
- V: colapso vertebral o inestabilidad combinado con compromiso neurológico significativo

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

La radioterapia es el tratamiento de elección cuando hay evidencia de tumor primario conocido. En caso contrario, es recomendable la descompresión quirúrgica, que permitirá al mismo tiempo la obtención del diagnóstico histológico.

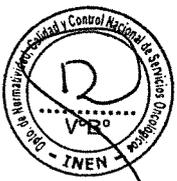
6.4.2. Terapéutica

Radioterapia

La radioterapia consigue un alivio del dolor en el 70% de los casos, mejoría de la función motora en el 45-60% de los casos, reversión de la situación de paraplejía en el 10-20% de los casos, citorreducción del tumor, control local de la enfermedad y prevención de los síntomas neurológicos progresivos.

Cirugía

La indicación quirúrgica está claramente establecida cuando hay inestabilidad vertebral, retropulsión de fragmentos óseos cuando éstos son los causantes de la CM, irradiación previa sobre el lugar de la CM (con la máxima dosis permitida administrada), ausencia de respuesta a la radioterapia, o en ausencia de diagnóstico histológico en el contexto de deterioro neurológico rápido. La irradiación complementaria a la cirugía debe ser considerada en todos los casos.



Contraindicaciones

Hay ciertas circunstancias en las que la cirugía descompresiva no debe considerarse como tratamiento de elección: múltiples zonas de compresión medular, paraplejía establecida o mal estado general del paciente.

Corticoterapia

Todos los pacientes con confirmación radiológica de compresión medular deben iniciar tratamiento con dexametasona. No hay consenso en la dosis inicial a administrar, ya que dosis altas (100 mg-40 mg/día) no han demostrado mayor eficacia que dosis más bajas (32-16 mg/día) en cuanto a la disminución del dolor y al porcentaje de pacientes ambulatorios pos tratamiento. Las dosis que se suelen utilizar son de 100 mg en infusión continua durante 30 minutos, seguidas de 16 mg/6 h durante 2 días y, posteriormente, pauta descendente de 4 mg cada 2 días.

En los pacientes sin disfunción neurológica (sólo dolor), con invasión del canal medular inferior al 50% y con afección de un máximo de 2 zonas vertebrales, no sería necesario iniciar tratamiento con dexametasona, ya que se observan excelentes resultados con radioterapia exclusiva.

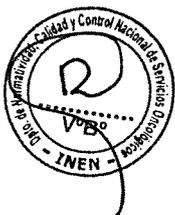
Quimioterapia

La quimioterapia como primera opción terapéutica sólo está indicada en tumores altamente quimio sensibles (linfomas, mieloma, tumores germinales, mama, próstata, carcinoma microcítico de pulmón), en pacientes no tributarios de radioterapia o cirugía, o en combinación con radioterapia en el linfoma no hodgkin, puesto que ha demostrado prolongar la supervivencia.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Efectos colaterales de los corticoides:

- Efectos colaterales potencialmente mortales.
- Diabetes.
- Debilidad de los músculos proximales.
- Aumento del riesgo de infecciones.
- Edema.
- Enfermedad ulcerosa péptica.
- Psicosis.
- Inhibición suprarrenal.
- Efectos secundarios molestos, estéticos.
- Ganancia de peso.
- Estrías.
- Cara de luna llena.
- Acné.
- Efectos colaterales raros.
- Hipo.
- Insomnio.
- Artritis pseudorreumatoidea.



6.4.4. Pronóstico

El grado de disfunción neurológica previa al tratamiento es el mayor predictor de respuesta terapéutica. El 85% de los pacientes que conservan la función neurológica en el momento del diagnóstico la mantendrá posteriormente al tratamiento con radioterapia, mientras que sólo la mantendrá el 45-50% de los pacientes con paraparesia y el 0-15% de los pacientes con paraplejía.

Otro predictor importante es la velocidad de instauración del déficit neurológico. La rápida progresión de la clínica indica el grado de severidad del daño medular y la menor posibilidad de que el déficit sea reversible. Por último, el intervalo entre el diagnóstico de la neoplasia y el desarrollo de la compresión medular predice el grado de disfunción motora. Intervalos cortos implican mayor severidad de disfunción neurológica y esto a su vez, depende de la histología. Las neoplasias pulmonares suelen tener intervalos cortos (hasta 3 meses) y por tanto, peor pronóstico que una neoplasia de mama, que puede llegar a presentar un intervalo largo (hasta 24 años) y en consecuencia, mejor pronóstico.

La supervivencia mediana de estos pacientes depende de varios factores. El factor que más influye es la respuesta al tratamiento. Los pacientes ambulatorios pos tratamiento tendrán una supervivencia mayor (8 meses) que los que posteriormente al tratamiento quedan con una paraplejía instaurada (2 meses). Otro factor importante es la histología del tumor primario. Histologías favorables (mama, linfoma, próstata) pueden tener una supervivencia de hasta 10 meses, mientras que histologías desfavorables presentan una supervivencia de 3 meses.

6.5. COMPLICACIONES

6.5.1. COMPLICACIONES DE LA LESIÓN MEDULAR EN SU FASE AGUDA

Derivadas de estado de Shock espinal.

- Urinarias: En el estadio inicial, el detrusor, está inactivo, en la mayor parte de los casos, el cuello vesical queda cerrado, produciéndose una retención urinaria.
- Gastrointestinales: El shock, implica una parálisis del peristaltismo y de la función ano-rectal, la retención es la regla al principio, ya que el meteorismo se desarrolla en las primeras horas (Ileo paralítico), úlceras de estrés.
- Cardiovasculares: Trombo embolismo. Edema agudo de pulmón.

6.5.2. COMPLICACIONES EN EL ESTADO DE SECUELAS

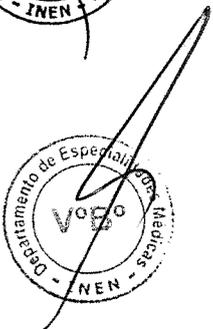
- Secuelas neurovegetativas:
 - Hipotensión ortostática. Aparece frecuentemente en las maniobras urológicas, o cuando existe infección urinaria.
 - Fenómenos de Hipertensión paroxística. Se produce por hiperactividad simpático refleja de la médula.
 - Alteraciones de la regulación térmica, tanto más frecuente cuanto más alta es la lesión. Hipotermia o hipertermia.
 - Alteraciones de la sudoración.



- Secuelas neurorespiratorias.
 - Disminución de la Capacidad Vital.
 - Fatigabilidad.
 - Todo ello mejorable con la fisioterapia respiratoria.
- Secuelas urinarias
 - Infecciones de repetición.
 - Litiasis renal.
 - Insuficiencia renal.
- Estreñimiento.
- Complicaciones cutáneas: escaras de presión.
- Espasticidad.

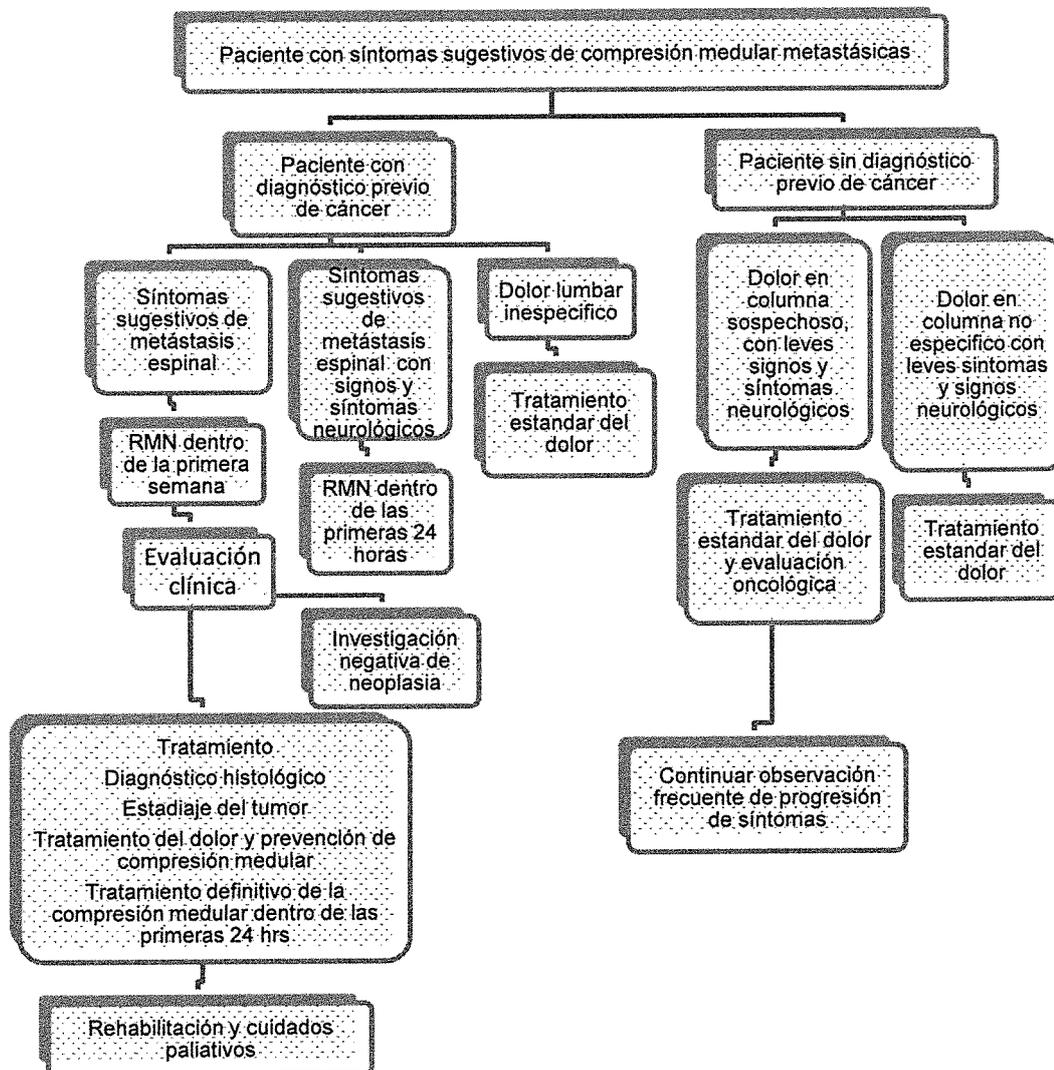
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Luego de concluido el tratamiento, el paciente debe continuar un proceso de rehabilitación.



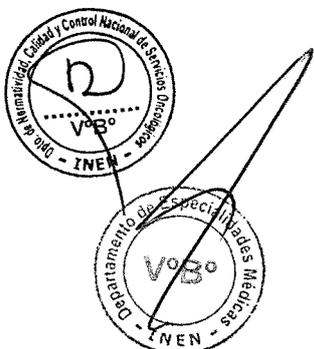
6.7. FLUXOGRAMA

COMPRESION MEDULAR METASTASICA



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. Helweg-Larsen S, Sorensen P, Kreiner S. Prognostic factors in metastatic spinal cord compression: a prospective study using multivariate analysis of variables influencing survival and gait function in 153 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:1163-9.
2. Rades D, Blanch M, Bremer M, Wildfang I, Karstens JH, Heidenreich F. Prognostic significance of the time of developing motor deficits before radiation therapy in metastatic spinal cord compression: one-year results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1403-8.
3. Verger E, Conill C, Vila A, Pomés J, Graus F, Biete A. Contribución de la resonancia magnética en el diagnóstico temprano de las metástasis epidurales. *Med Clin (Barc)* 1992; 99:329-31.
4. Loblaw DA, Smith K, Lockwood G, Laperriere N. The Princess Margaret Hospital Experience of malignant spinal cord compression [abstract 477]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003:22.
5. Lu C, Stomper PC, Drislane FW, Wen PY, Block CC, Hunphrey CC, et al. Suspected spinal cord compression in breast cancer patients: multidisciplinary risk assessment. *Breast Cancer Res Treat* 1998;51:121-31.
6. Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, Kobayashi H, Sugiura H, Yamamura S, et al. Clinical results of nonsurgical treatment for spinal metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1127-32.
7. Maranzano E, Latini P, Perruci E, Beneventi S, Lupattelli M, Corgna E. Short-course radiotherapy (8Gyx2) in metastatic spinal cord compression: an effective and feasible treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1037-44.
8. Rades D, Bremer M, Goehde S, Joergensen M, Karstens HJ. Spondylodiscitis in patients with spinal cord compression: a possible pitfall in radiation oncology. *Radiother Oncol* 2001;59:307-9.
9. Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(Suppl):1614-27.
10. Hatrick NC, Lucas JD, Timothy AR, Smith MA. The surgical treatment of metastatic disease of the spine. *Radiother and Oncol* 2000;56:335-9.
11. Young RF, Post EM, King GA. Treatment of spinal epidural metastases. Randomized prospective comparison of laminectomy and radiotherapy. *J Neurosurg* 1980;53:741-8.
12. Patchell R, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. A randomized trial of direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastasis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003:22.
13. Maranzano E, Latini P, Beneventi S, Perruci E, Panizza BM, Aristei C, et al. Radiotherapy without steroids in selected metastatic spinal cord compression patients. A phase II trial. *J Am Clin Oncol* 1996; 19:179-83.
14. Zelefsky MJ, Scher HI, Krol G, Portenoy RK, Leibel SA, Fuks ZY. Spinal epidural tumor in patients with prostate cancer. *Cancer* 1992; 70:2319-25.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

I. FINALIDAD

Contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad de la epilepsia en pacientes oncológicos.

II. OBJETIVO

Estandarizar criterios de diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos con epilepsia.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Los Institutos Regionales y Hospitales que cuenten con Unidad o Servicio o Departamento de Oncología a nivel nacional, que puedan aplicarla o citarla como referencia.

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA EN PACIENTES CON CÁNCER

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

EPILEPSIA G40

ESTADO EPILEPTICO G41

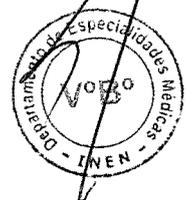
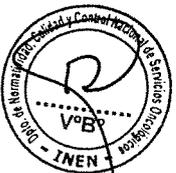
V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

La epilepsia es común en pacientes con tumores cerebrales, y el control de las crisis es una parte importante del tratamiento. En presencia de un tumor adecuadamente controlado, el desarrollo de convulsiones añade importante morbilidad a los pacientes con tumores cerebrales.

Las crisis convulsivas en pacientes con tumores cerebrales son sintomáticas y relacionadas con la localización, manifestándose como crisis simples o complejos con o sin generalización secundaria.

Varios factores afectan la epileptogénesis en pacientes con Tumores cerebrales, incluyendo el tipo de tumor, localización del tumor, cambios en el entorno peritumoral y factores genéticos.



5.2. ETIOLOGÍA

Factores etiológicos	Causas
<ul style="list-style-type: none"> • Tumores intracraneales • Parenquimal • Meningeo • Lesiones sólidas • Lesiones difusas • Cáncer sistémico • Relacionado con el tratamiento. • Radioterapia • Quimioterapia • Agentes biológicos • Otras drogas • Narcóticos • Neurolépticos • Antidepresivos • Antibióticos • Medios de contraste EV • Metabólico • Hiponatremia • Hipoglucemia • Hipocalcemia • Hipomagnesemia • Hipoxia • Vascular • Hemorrágico • Parenquimal • Subdural • Subaracnoidea • Infecciosa • Viral • Bacteriana • Fúngica • Parasitaria 	<p>Tumores primarios (gliomas), tumores metastáticos.</p> <p>Tumores primarios (meningiomas), tumores metastáticos.</p> <p>Tumores primarios (gliomatosis menígea), tumores metastáticos (carcinomatosis menígea, linfomatosis)</p> <p>Edema cerebral, necrosis por radiación Platino, metotrexato, citarabina, busulfán, L-asparaginasa, 5-fluorouracilo, ifosfamida, paclitaxel quimioterapia intratumoral IL-2, interferón, Natural Killers activadas por linfocinas, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos</p> <p>Meperidina, morfina, propoxifeno Haloperidol, fenotiazina Tricíclicos, Prozac, Wellbutrin Betalactámicos, quinolonas</p> <p>Contrastes radiológicos utilizados para la exploración por TAC</p> <p>Depleción de volumen, sobrehidratación, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética Desnutrición, tumores pancreáticos, Retiro de nutrición parenteral total.</p> <p>Nutricional, secundaria a la quimioterapia (cisplatino) relacionada con las drogas (quimioterapia cisplatino, anfotericina B), hipoparatiroidismo Fibrosis pulmonar (relacionada con la quimioterapia), embolia pulmonar, cáncer de pulmón (primaria o metastásica)</p> <p>Ictus (trombosis, embolia), vasculitis (paraneoplásico, inducida por el tratamiento)</p> <p>Tumor, aneurismas micóticos, aspergiliomas Post traumático, debido a trombocitopenia, punción lumbar Espontánea, debido a trombocitopenia o coagulopatía infeccioso.</p> <p>Herpes simple, herpes zoster, citomegalovirus Patógenos bacterianos comunes, Listeria, Mycobacterium, Aspergillus, Cryptococcus Toxoplasmosis.</p>



5.3. FISIOPATOLOGÍA

El equilibrio entre los mecanismos inhibitorios y excitatorios intracorticales se desplaza hacia la de excitación. La actividad epileptogénica probablemente surge en la corteza adyacente al tumor; las lesiones tumorales son generalmente eléctricamente inertes.



Tipo de tumor

El tipo de tumor primario parece jugar un papel importante en la epileptogénesis. Tumores del desarrollo, que tienen una alta incidencia de convulsiones, muestran con frecuencia displasia cortical u otras anomalías estructurales que se asocian con propiedades epileptógenas. Estos tumores se componen de células bien diferenciadas que pueden liberar neurotransmisores o moduladores epileptogénicos. Tumores del desarrollo y los de crecimiento lento pueden aislar algunas regiones del cerebro a través de mecanismos mecánicos o vasculares y ocasionar desaferentación relativa de áreas corticales circunscritas generando propensión epileptogénica intrínseca.

Tumores cerebrales rápidamente progresivos (metástasis cerebrales o glioblastoma multiforme) inducen epilepsia a través de daño tisular brusco, mediante necrosis o depósitos de hemosiderina.

Rol de la morfología en el tejido peritumoral

Los cambios morfológicos en el tejido peritumoral pueden afectar la epileptogénesis, incluyen la migración neuronal anormal, cambios en las vesículas sinápticas, mayor comunicación celular a través de una mayor expresión de canales tipo *gap junction*; neuronas persistentes en sustancia blanca, o un desequilibrio entre los mecanismos inhibitorios y excitatorios a través de cambios en las concentraciones locales de GABA y glutamato.

Rol del microambiente

Las diferencias en la angiogénesis entre el tejido sano cerebral y tejido tumoral como resultado de la disminución de la perfusión sanguínea intratumoral y el aumento del metabolismo causa hipoxia transitoria o crónica en los tumores y las regiones adyacentes. Estos eventos cambian el pH del líquido intersticial, hacen que las células se edematicen y daño de células gliales, lo cual aumenta la excitabilidad neuronal y por lo tanto el potencial de desarrollo de epilepsia. En condiciones normales de oxígeno y glucosa, los tejidos tumorales producen más lactato que las células sanas. Debido a que los tumores tienen inestabilidad genómica y cromosómicas, incluyendo roturas y reordenamientos de cadenas de ADN, la aparición de regiones cerebrales hipóxicas se asocian con cambios en la expresión génica que tienen efectos negativos sobre la estabilidad de los mecanismos de reparación del ADN y la probabilidad de mutaciones. En estas condiciones, la membrana celular de los astrocitos se vuelve propensa a las corrientes de sodio hacia el interior, que conduce a riesgo de epilepsia.

Factores genéticos

Además de los efectos del microambiente peritumoral en la expresión génica, otros genes pueden tener un papel en la epileptogénesis. El gen supresor de tumores LGI1 juega un papel en la progresión del glioma, se cree que tienen un papel en la invasión celular y la migración, y tiene expresión baja o ausente en las líneas celulares de glioblastoma multiforme o otros gliomas de alto grado. Este gen ocasiona el raro síndrome de epilepsia del lóbulo temporal lateral autosómico dominante, lo que demuestra herencia mendeliana.



Epileptogénesis secundaria

Un tercio de pacientes, el foco epiléptico no corresponde a la localización del tumor. La epileptogénesis secundaria implica que un foco epiléptico activa induce actividad paroxística en regiones distantes al sitio original. Este segundo enfoque es más frecuente en los tumores temporales. La juventud y la larga duración de la enfermedad se asocian con un mayor riesgo de epileptogénesis secundaria. Por lo tanto, puede ser necesario el tratamiento temprano de la lesión epiléptica primaria para prevenir el desarrollo de una secundaria, potencialmente irreversible.

La epileptogénesis en pacientes con tumores cerebrales es probablemente multifactorial y causada por diferentes tipos de tumores y los cambios en las propiedades de las membranas de las células del tumor que generan potenciales de acción y por lo tanto afectan a la excitabilidad neuronal (por ejemplo, aumento de las concentraciones de aminoácidos, alteraciones neuroreceptores, aumento de gap junctions entre las células tumorales, y bajo pH del microambiente).

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia de tumores cerebrales en personas con epilepsia es de aproximadamente 4%. De los pacientes con tumores cerebrales, la frecuencia de epilepsia es 30% o más, dependiendo del tipo de tumor. Un 30-50% de los pacientes con tumores cerebrales, una crisis epiléptica es la manifestación clínica de presentación de un tumor; 10-30% desarrollarán convulsiones en el curso de la enfermedad.

Los pacientes con tumores cerebrales que presentan convulsiones se pueden dividir en dos grupos: niños y adolescentes que por lo general no muestran otros déficits neurológicos y que normalmente tienen un tumor cerebral de bajo grado, y personas de mediana edad o mayores que normalmente tienen otros déficits neurológicos que pueden ser causados por tumores de alto grado.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Factores de riesgo asociados entre tipo de tumor y convulsiones

Tipo de tumor	Frecuencia de crisis
• Tumores neuroepiteliales disembrionarios	100%
• Ganglioglioma	80-90%
• Astrocitoma de bajo grado	75%
• Meningioma	29-60%
• Glioblastoma multiforme	29-49%
• Metástasis	20-35%
• Tumores leptomeníngeas	10-15%
• Linfoma primario del SNC	10%

5.5.1. MEDIO AMBIENTE

Exposición a toxinas, como monóxido de carbono y plomo, aumentan el riesgo de desarrollar epilepsia.



5.5.2. ESTILOS DE VIDA

Existen factores modificables en los estilos de vida que pueden generar crisis epilépticas:

- * Privación de sueño.
- * Alcohol (Exceso y privación).
- * Uso de drogas y exposición a toxinas.
- * Ayuno.
- * Exposición a luz intermitente.
- * Ejercicio físico.

5.5.3. FACTORES HEREDITARIOS

Sólo en algunos casos hay un factor hereditario; en la mayoría no lo hay.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Los signos y síntomas clínicos de las crisis epilépticas dependen de la localización de la descarga epiléptica en la corteza cerebral y la extensión y el patrón de propagación de la descarga epiléptica en el cerebro. La característica de las crisis epilépticas es su naturaleza estereotipada.

Crisis de inicio focal

- Crisis focales simples
- Crisis focales complejas
- Crisis focales secundariamente generalizadas

Crisis generalizadas

- Crisis de ausencia
- Crisis mioclónica
- Crisis clónicas
- Crisis tónicas
- Crisis primariamente generalizadas
- Crisis atónicas

6.1.2. INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

Tendencias temporales de las consideraciones etiológicas de Convulsiones en los pacientes con cáncer sistémico.

Periodo temporal	Condiciones etiológicas
Convulsiones antes del diagnóstico del tumor	Encefalitis límbica paraneoplásica Encefalomielitis paraneoplásica Tumores endocrinos Tumores primarios con la predisposición a metástasis al SNC (melanoma maligno, carcinoma pulmonar)



Convulsiones que ocurren durante la quimioterapia	Convulsiones inducidas por fármacos Desordenes metabólicos (inducidas por drogas)
Convulsiones que ocurren semanas o meses después de quimioterapia	Infecciones del SNC Metástasis intracraneales
Convulsiones que ocurren meses o años después de la quimioterapia	Metástasis intracraneal Infecciones del SNC Necrosis por radiación Desordenes paraneoplasicos Leucoencefalopatía por metrotexate o irradiación craneal.
Convulsiones que ocurren varios años después del diagnóstico del tumor cerebral	Metástasis intracraneal Necrosis por radiación Tumores/hemangioma cavernoso inducido por radiación Infección del SNC Desordenes paraneoplasicos

6.2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de epilepsia en pacientes con cáncer se hace sobre la base de una historia detallada, examen físico y neurológico, pruebas de laboratorio, neuroimágenes, y hallazgos electroencefalográficos. La historia clínica del paciente debe incluir una descripción precisa del evento ictal: tiempo del evento en relación con el diagnóstico de tumor y tipo de quimioterapia, la presencia o ausencia de aura, elementos de focalidad, el comportamiento del paciente inmediatamente antes de la convulsión, la duración del evento y del periodo post-ictal, y si no hay cambios en el estado mental residuales o déficits neurológicos focales. Se debe obtener información acerca de la administración de todos los medicamentos antes de la crisis y la presencia de signos de infección. Es importante obtener la historia médica pasada, centrándose en la historia previa de convulsiones, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar, diabetes y trauma en la cabeza.

Los síntomas más comunes asociados con las convulsiones son dolor de cabeza, parestesias, sudoración, dificultad para respirar, malestar gástrico, y ocasionalmente visión borrosa.

6.2.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Síncope.
- Hipoglicemia.
- Migraña con aura o equivalentes migrañosos.
- Cataplexia, narcolepsia, terror nocturno.
- Disquinesia paroxística.
- Mioclonias.
- Tetania.
- Encefalopatía transitoria.
- Ataque isquémico transitorio.



- Ataques de pánico.
- Síndromes conversivos.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

6.3.1. DE IMÁGENES

Estudios de neuroimagen, como la resonancia magnética cerebral (RM) o tomografía computarizada (TC) cerebral, proporcionan evidencia acerca de las anomalías estructurales que podrían ser la causa de una convulsión.

Si el paciente tiene resultados normales en el examen neurológico y su condición (cognitivo, motor) vuelve al nivel de referencia habitual, el estudio adecuado es la resonancia magnética del cerebro por su capacidad de evidenciar anomalías sutiles.

Imágenes de resonancia magnética cerebral obtenidos con secciones coronales finas mediante el uso de secuencias de eco de espín rápidas (FSE) o de recuperación inversión (IR) son útiles para la evaluación de las lesiones corticales epileptógenas, que pueden ser susceptibles de cirugía potencialmente curativa.

No todos los estudios de resonancia magnética del cerebro proporciona la misma calidad de la información. Los estudios obtenidos en escáneres 3,0 Tesla podrían mostrar una mejor resolución que los escáneres convencionales de 1,5 T, o los escáneres "abiertos a los lados" de 0,5 T.

6.3.2. PATOLOGÍA CLÍNICA

Estudio de líquido cefalorraquídeo para descartar meningitis, encefalitis, o infiltración meningoencefálica.

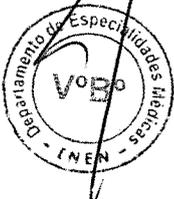
6.3.3. DE EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

Electroencefalografía

El hallazgo de descargas epileptiformes interictales o anomalías focales en el electroencefalograma (EEG) fortalecen el diagnóstico y determinación del pronóstico. Aunque el criterio estándar para el diagnóstico y la clasificación de las crisis epilépticas incluyen la interpretación del EEG con derivación de sueño, la historia clínica sigue siendo la piedra angular para el diagnóstico de las crisis epilépticas.

Video-Electroencefalografía

Monitoreo con Video-electroencefalograma (VEEG) es la prueba estándar para clasificar el tipo de convulsión o síndrome o para diagnosticar pseudocrisis. Video-EEG también se emplea para caracterizar el tipo de convulsiones y síndrome epiléptico para optimizar el tratamiento farmacológico y para el estudio pre quirúrgico.



6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

La finalidad del tratamiento es lograr un estado libre de crisis sin efectos adversos, esta meta se logra en 60% de pacientes que requieren tratamiento antiepiléptico. Se prefiere la monoterapia para disminuir los efectos adversos y evitar las interacciones farmacológicas.

Si el paciente tiene más de una crisis epiléptica, se recomienda la administración de un fármaco antiepiléptico. Sin embargo, en una crisis simple no provocada, no se recomienda el inicio de fármacos antiepilépticos hasta que el paciente presente factores de riesgo de recurrencia.

6.4.2. TERAPÉUTICA

Crisis parciales relacionadas con tumores cerebrales

Aunque la carbamazepina monoterapia, es uno de los fármacos antiepilépticos más eficaces para el tratamiento de la epilepsia parcial, para los pacientes con cáncer tiene el inconveniente de ser inductora enzimática, y por lo tanto podría poner en peligro la eficacia de la quimioterapia concomitante. Por otra parte, la carbamazepina se asocia con un pequeño riesgo de depresión de la médula ósea, que requiere una cuidadosa consideración en pacientes que reciben quimioterapia.

Lamotrigina, ácido valpróico y topiramato

El uso de lamotrigina está bien establecida para el tratamiento de los síntomas relacionados con la epilepsia parcial a pesar de su titulación un tanto prolongada (es decir, puede tomar varias semanas para lograr una dosis terapéutica). Otros fármacos antiepilépticos no inductores enzimáticos también deben considerarse para los pacientes con tumores cerebrales. Por ejemplo, el ácido valpróico y el topiramato se han estudiado como monoterapia en pacientes con tumores cerebrales.

El ácido valpróico tiene una sólida reputación como un anticonvulsivo de amplio espectro para el tratamiento de la epilepsia generalizada y parcial, sino que tiene leves efectos tóxicos y tiene la ventaja de que se puede comenzar con dosis terapéuticas inmediatamente. El ácido valpróico se asocia con hepatotoxicidad, y en mayor dosis trombocitopenia y coagulación anormal.

En los niños y en los que las concentraciones séricas de la droga es mayor de 100 mg / L, pueden ocurrir cambios en la hemostasia, y el seguimiento de laboratorio (por ejemplo, pruebas de función hepática, recuento de plaquetas y la coagulación) es cada 3 meses. Combinado con quimioterapia, el efecto inhibitorio enzimático del ácido valpróico podría aumentar el riesgo de toxicidad de médula ósea.

El ácido valpróico tiene efectos antitumorales inherentes a través de la inhibición de



la histona desacetilasa, que conduce a la diferenciación celular, detención del crecimiento, y la apoptosis de las células cancerosas, incluyendo los gliomas. El ácido valpróico también puede suprimir la formación de MDR1, que posiblemente disminuye las posibilidades de refractariedad.

El topiramato se puede elegir como monoterapia, y ha sido probado en pacientes con tumores cerebrales. Sin embargo, podría tener una menor tolerabilidad en comparación con los fármacos antiepilépticos más nuevos.

Levetiracetam y gabapentina

Si un agente de primera línea es insuficiente, levetiracetam o gabapentina pueden añadirse, los cuales no interactúan con otros agentes. Se prefiere levetiracetam sobre gabapentina porque los estudios sugieren que tiene una mayor eficacia. Por otra parte, en los pacientes con tumores cerebrales, levetiracetam no se ve afectado por las proteínas de multidrogorresistencia. La combinación con ácido valpróico, en pacientes con tumores cerebrales sugieren una eficacia buena o sustancial. Un ensayo aleatorio doble ciego demostró que levetiracetam en monoterapia fue tan eficaz como la carbamazepina para el tratamiento de la epilepsia parcial de novo, y se asoció con menos efectos secundarios.

Combinación de Fármacos Antiepilépticos

Estudios sugieren que el ácido valpróico en combinación con levetiracetam es más activo que cualquier fármaco solo. Esta combinación puede tener una buena eficacia y tolerabilidad a dosis relativamente bajas de 1.000 mg al día para cada medicamento.

Profilaxis

Profilaxis anticonvulsiva (es decir, el uso de anticonvulsivos para prevenir convulsiones en pacientes que nunca han tenido una convulsión) no se recomienda.

La evidencia indica que se debe retirar el fármaco antiepiléptico dentro de la primera semana luego de la cirugía en pacientes que nunca presentaron crisis convulsivas.

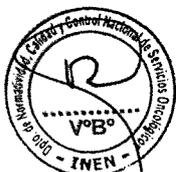


FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Fármaco	Inductor enzimático	Transporte de proteínas	Vida media (hrs)	Dosis efectiva
Carbamazepina	Potente	76%	12-17	800-2400mg dividido bid-tid
Oxcarbazepina	Modesto	40%	8-10	1200-3000mg dividido bid
Fenitoína	Potente	90%	22	300-600mg bid
Fenobarbital	Potente	40-60%	100	90-150mg bid
Ácido valproico	Inhibidor enzimático	90%	9-16	1000-3000mg dividido bid-tid
Gabapentina	No	<5%	5-7	1200-3600mg dividido bid-tid
Pregabalina	No	<5%	6	150-600mg/d dividido bid-tid
Lamotrigina	Modesto	55%	25	200-600mg bid
Levetiracetam	No	<5%	6-8	1000-4000mg dividido bid-tid
Topiramato	Limitado	15-41%	21	200-600mg bid
Tiagabina	Modesto	96%	7-9	32-56mg bid-qid
Zonisamida	Modesto	40-60%	>60	100-400mg bid

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS O COLATERALES DEL TRATAMIENTO

Fármaco antiepileptico	Efecto sistémico y neurotóxico	Efecto adverso raro
Carbamazepina	Nauseas, vómitos, diarrea, hiponatremia, rash, prurito, retención urinaria, somnolencia, cefalea, visión borrosa, diplopía, mareos.	Agranulocitosis, Síndrome Steven Johnson, anemia aplásica, insuficiencia renal, dermatitis/rash, enfermedad del suero, pancreatitis.
Fenobarbital/primidona	Nauseas, rash, insomnio, sedación, alteraciones conductuales, hiperactividad, ataxia, dependencia.	Agranulocitosis, Síndrome Steven Johnson, anemia aplásica, insuficiencia renal, dermatitis/rash, enfermedad del suero.
Fenitoína	Hipertrofia gingival, hirsutismo, rash, linfadenopatía, ataxia, confusión, diplopía, neuropatía.	Agranulocitosis, Síndrome Steven Johnson, anemia aplásica, insuficiencia renal, dermatitis/rash, enfermedad del suero.
Valproato	Incremento de peso, nauseas, vómitos, caída de cabello, temblor.	Agranulocitosis, Síndrome Steven Johnson, anemia aplásica, insuficiencia renal, dermatitis/rash, enfermedad del suero.
Etosuximida	Incremento de peso, vómitos, alteraciones de sueño, hiperactividad.	Agranulocitosis, Síndrome Steven Johnson, anemia aplásica, dermatitis/rash, enfermedad del suero.
Felbamato	Nauseas, vómitos, anorexia, pérdida de peso, mareos.	Anemia aplásica, insuficiencia renal.



Gabapentina	Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos, nistagmus, alteración en coordinación, trastornos del ánimo y pensamiento.	Síndrome de Steven Johnson, dermatitis/rash
Lamotrigina	Somnolencia, náusea, mareos, diplopía.	
Topiramato	Somnolencia, fatiga, mareos, incremento de peso, nistagmus, diplopía, cálculos renales, trastornos conductuales.	
Tiagabina	Somnolencia, fatiga, mareos, incremento de peso, nistagmus, diplopía, trastornos conductuales.	
Vigabatrina	Somnolencia, fatiga, mareos, incremento de peso, nistagmus, diplopía, trastornos conductuales, alteraciones visuales.	
Oxcarbazepina	Alergia, fatiga mareos.	

6.4.4. PRONÓSTICO

El pronóstico para el control completo de las crisis en pacientes con epilepsia asociada a tumor es relativamente pobre. La necesidad de la resección tumoral incompleta en muchos pacientes, la presencia de focos epilépticos a distancia del tumor identificado, dificultades en alcanzar y mantener niveles terapéuticos anticonvulsivos en pacientes con cáncer debido a múltiples interacciones de fármacos y aumento de la sensibilidad a los efectos secundarios anticonvulsivos, y las múltiples causas de la crisis en la población con cáncer, todo direcciona en contra de un control óptimo de las convulsiones.

Como consecuencia, en general más de 50% de los pacientes con gliomas experimentan convulsiones recurrentes durante el curso de su enfermedad, mientras que el 11% de los pacientes con metástasis cerebrales y 19% de los pacientes con meningitis neoplásicas sufren convulsiones recurrentes durante sus vidas substancialmente más cortas. Los tumores de bajo grado pueden ser más refractarios que las lesiones de grado más alto. Las convulsiones que se desarrollan tardíamente en el curso clínico suelen ser más sensibles al tratamiento que los que ocurren temprano. Convulsiones que son controlados inicialmente, pero regresan en el momento de la recidiva del tumor también son relativamente refractarias al tratamiento. Es importante destacar que la terapia anticonvulsiva no parece disminuir considerablemente la proporción de las convulsiones que son generalizadas.



6.5. COMPLICACIONES

Clasificación	Complicaciones
Sistémicas	
Cardiacas	Hipertensión, taquicardia (reversible luego de 30 minutos), arritmias, paro cardíaco.
Pulmonar	Apnea, fallo respiratoria, hipoxia, edema pulmonar neurogenico, neumonía aspirativa
Autonómico	Fiebre, diaforesis, hipersecrecion (incluyendo traqueobronquial), vómitos
Metabólico	Hiperkalemia, hiperglicemia luego hipoglicemia, deplecion de volumen, estasis venoso, posible trombosis
Endocrino	Incremento de prolactina y cortisol
Otros	Leucocitosis, pleocitosis en liquid cefalorraquideo, fracturas vertebrales, lesiones físicas, rbdomiolisis, falla renal, coagulación intravascular diseminada
Cerebral	Daño neuronal similar a la hipoxia, hipertermia:capas corticales 3 y 5, cerebelo, hipocampo
	Edema cerebral, incremento de presión intracraneana
	Trombosis venosa cortical
Secuela Neurológica	Incremento de la frecuencia de crisis, status epiléptico recurrente
	Disminución de función cognitiva

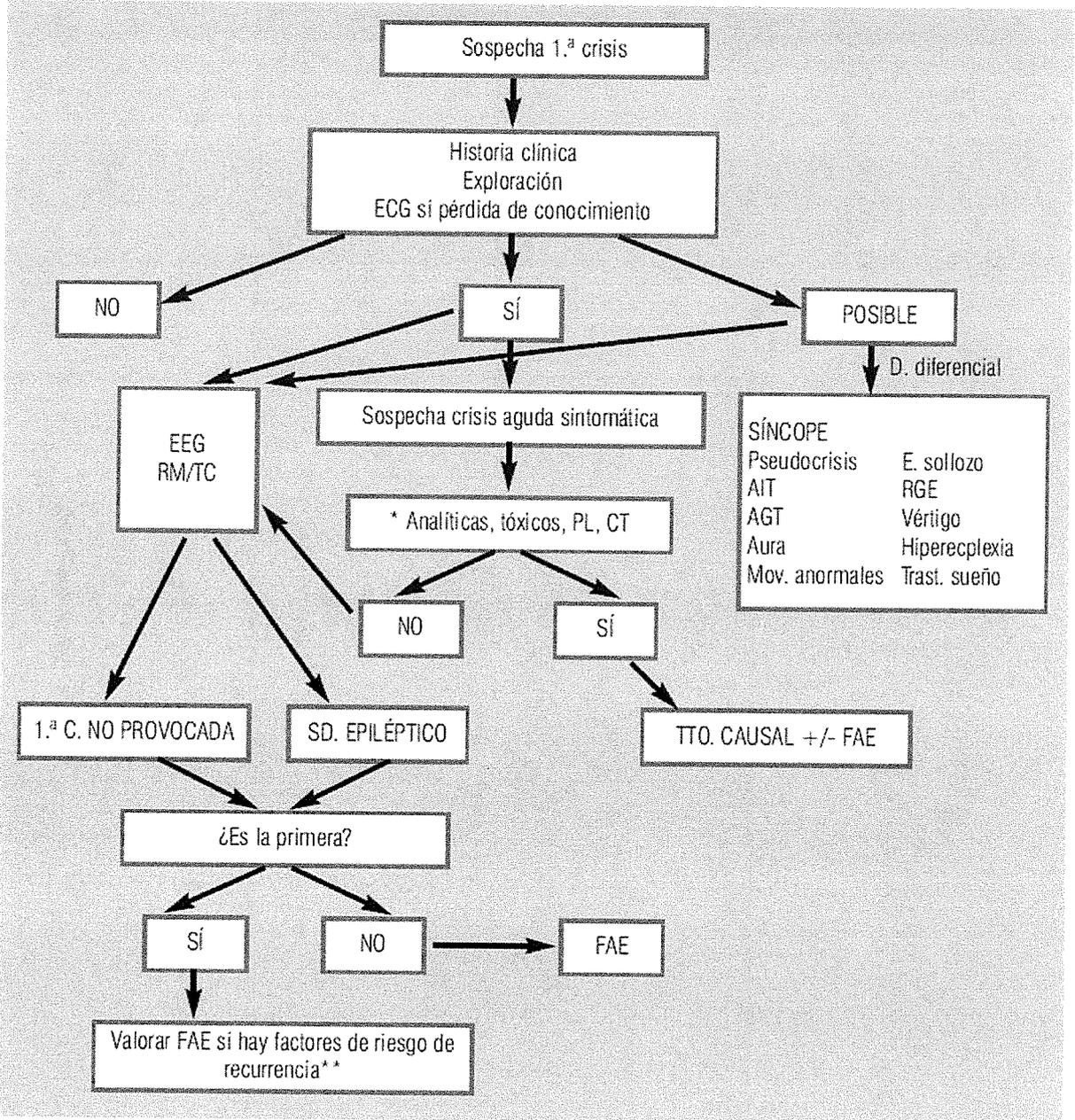
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Paciente debe continuar manejo de enfermedad de fondo por servicio de origen y acudir a controles neurológicos cada 6 meses.



6.7. FLUXOGRAMA

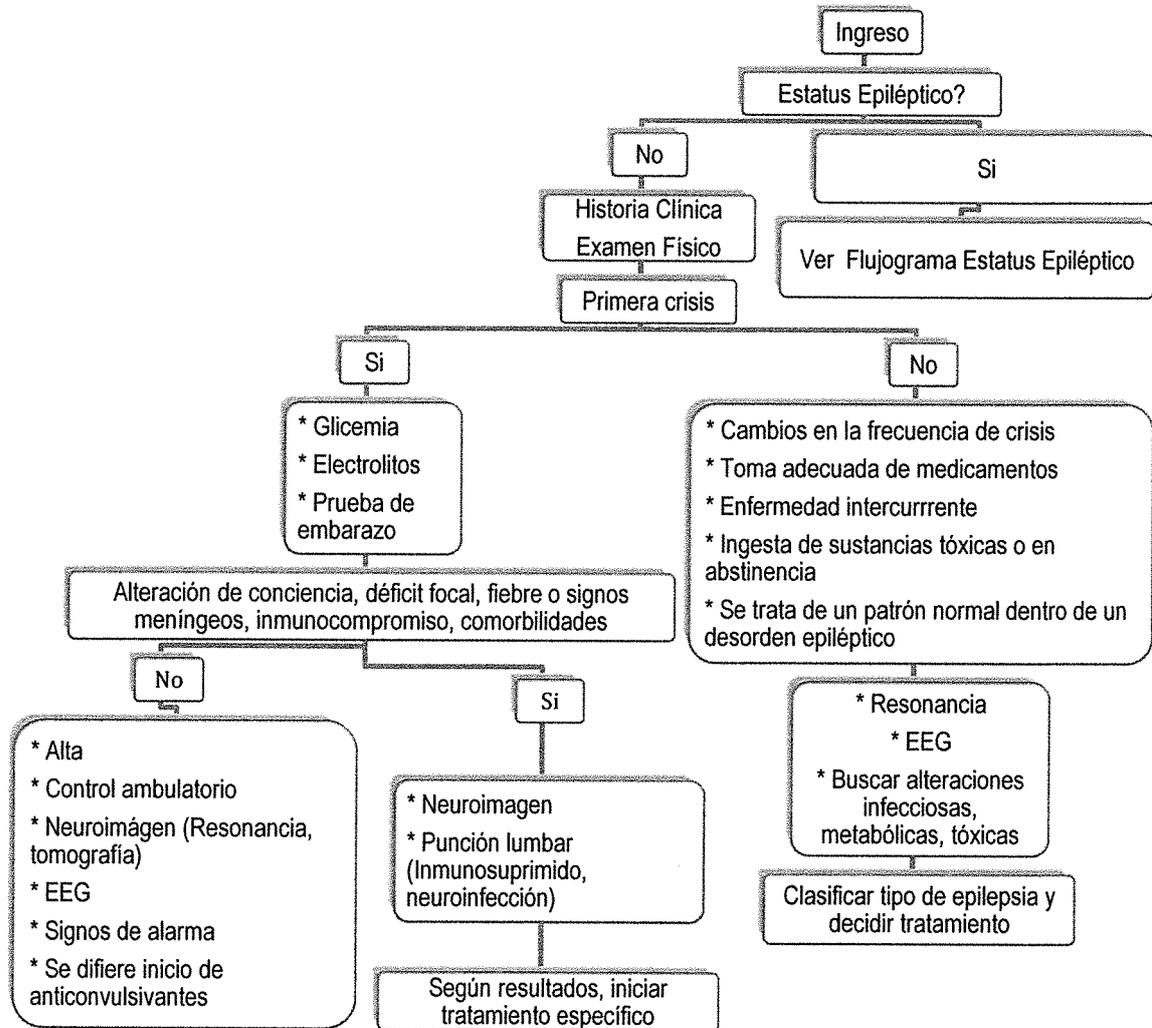
EVALUACION DE LA PRIMERA CRISIS CONVULSIVA



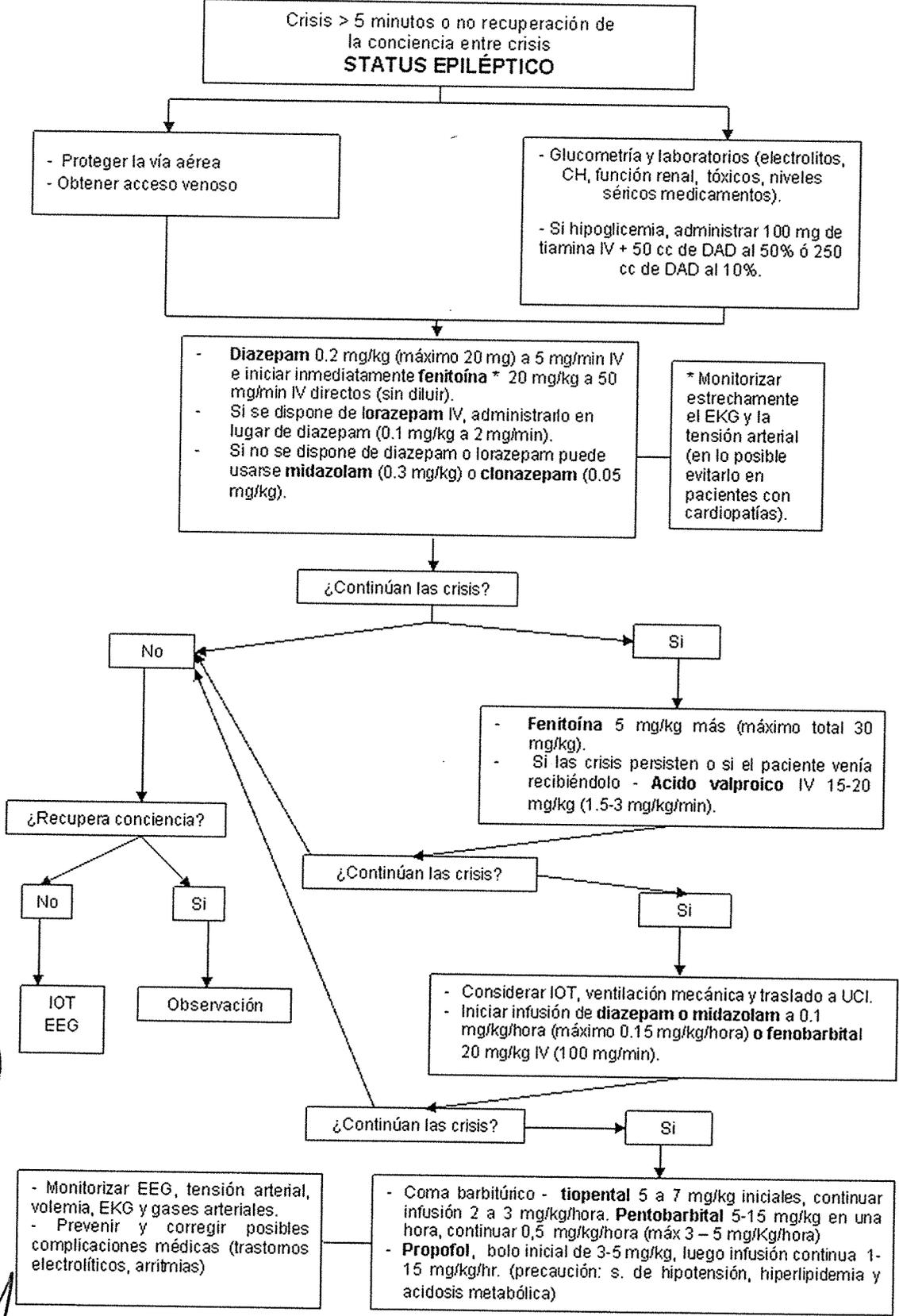
AIT: Ataque isquémico transitorio, AGT: Agitación psicomotriz, CT: Tomografía, ECG: Electrocardiograma, EEG: Electroencefalograma, FAE: Fármaco antiepileptico, RM: Resonancia magnética.



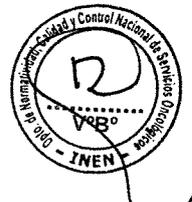
EVALUACION DE LAS CRISIS CONVULSIVAS



VALORACION Y MANEJO DEL ESTATUS EPILEPTICO

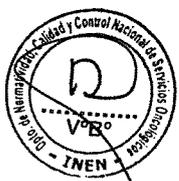


CH: Hemograma, DAD: Dextrosa, IOT: Intubación orotraqueal



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. Marjolein de Groot, Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment, *Brain* December 13 2011: Page 1 of 15.
2. *Melanie S M van Breemen*, Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management, *Lancet Neurol* 2007; 6: 421–30.
3. Gagandeep Singh, Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:342–349.
4. Gan You, The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical Treatment, *Seizure* 21 (2012) 153–159.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE METÁSTASIS CEREBRAL

I. FINALIDAD

Contribuir con el manejo adecuado del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer y disminuir la morbilidad asociada.

II. OBJETIVO

Establecer los criterios técnicos para el diagnóstico y tratamiento adecuado del deterioro cognitivo en pacientes con cáncer.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía de práctica clínica es de aplicación local en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Institutos Regionales y Hospitales que cuenten con Unidad o Servicio o Departamento de Oncología.

IV. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS METASTASIS CEREBRALES

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO: METÁSTASIS CEREBRAL CIE 10: C71

V. CONSIDERACIONES GENERALES

6.1. DEFINICIÓN

Metástasis cerebrales: Tumores que se desarrollan en el cerebro, pero que provienen de un tejido u órgano situado fuera de él.

Carcinomatosis meníngea o Meningitis Carcinomatosa: Infiltración de las leptomeninges (pia y aracnoides) o de la duramadre (Paqui meninge) por el cáncer.

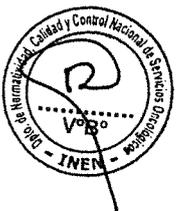
Tumores primarios de SNC: Son los que se originan en el cerebro y en médula espinal, no dando metástasis en general, pero si diseminaciones leptomeníngeas a través del LCR como el meduloblastoma y el ependimoma.

6.2. ETIOLOGÍA

Frecuencia de metástasis en los diferentes tipos de cáncer: El 15 – 40 % de los pacientes con cáncer las presentaran.

A. 35 % de los cánceres de pulmón:

- Carcinoma microcítico:
 - Representa el 15-20% del total.
 - El 80 % de metástasis aparecen durante el curso evolutivo, valorándose la posibilidad de radioterapia craneal profiláctica en pacientes con enfermedad.
 - Limitada en remisión completa y en las diseminadas en tratamiento, sin afectación cerebral, que respondan a la quimioterapia.
 - Se ha observado en diferentes estudios que con este protocolo se consigue



un incremento de supervivencia a los 3 años del 5,4%, una disminución del 25,3 % en la aparición de metástasis y una reducción de mortalidad anual en un 16%, sin confirmación de las secuelas neurológicas tardías (demencia-confusión y pérdida de memoria) en estudios prospectivos, si bien un 30% tuvieron toxicidad, mayoritariamente cefalea.

- Siempre que se alcance remisión completa tras el tratamiento se realizará radioterapia craneal profiláctica.
- Carcinoma no microcítico: especialmente el adenocarcinoma, 10% de los cánceres de mama.
 - Gran variabilidad evolutiva.
 - 10% enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico.
 - 20 – 30 % recaída sistémica. Pocas posibilidades curativas si es diseminado.
 - Pueden ser cerebrales, carcinomatosis meníngea dural en un 2- 5% de los pacientes con cáncer de mama diseminado, a nivel óseo con compresión medular o a nivel del SNP con afectación del plexo braquial.
 - Poco frecuente la asociación de metástasis cerebrales y óseas.
- La posibilidad de presentar metástasis dependerá de:
 - Afectación ganglionar axilar.
 - Tamaño del tumor (menor riesgo si es < de 2cm).
 - Grado histológico (grado I bajo, II intermedio, III alto).
 - Presencia de émbolos tumorales (mayor si émbolos en más de tres vasos)
 - Receptores hormonales si son negativos hay mayor riesgo de metástasis.
 - Si son positivos son predictivos de la respuesta al tratamiento con hormonoterapia.
 - Amplificación del gen HER2, se asocia con mayor riesgo pero con mayores posibilidades de respuesta a trastuzumab.

B. 30 – 40% melanomas.

C. 8% hipernefroma, que representa el 80-85 % de los cánceres renales (especialmente agresivo del subgrupo de tumor de los túbulos colectores de Bellini).

D. 10% tumores germinales testicular.

○ Raro aisladas.

○ En general asociadas a metástasis sistémicas.

E. 5% cánceres de colon.

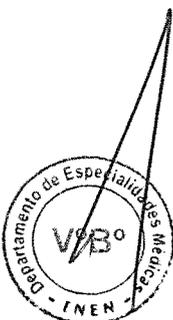
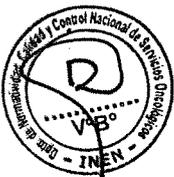
F. 5% carcinoma anaplásico de tiroides. Menos frecuentes en los carcinomas papilares, foliculares y medulares.

6.3. FISIOPATOLOGÍA

Se cree que las metástasis cerebrales se deben, principalmente, a diseminación hematológica de células tumorales circulantes o a embolismos tumorales. Las células tumorales se desprenden del tumor primario, degradan la matriz extracelular para ganar acceso a la corriente sanguínea, y llegan al sitio de localización a través del suministro arterial.

Ciertos tipos de tumor como los melanomas y los tumores de mama, usan factores derivados del endotelio que permiten la penetración directa del tumor a través de las paredes arteriales.

La localización más común de las metástasis, es la unión de la sustancia blanca y



gris, debido al cambio de tamaño de los vasos a este nivel que actúan como una trampa para las células cancerígenas. La distribución de la metástasis sigue el flujo sanguíneo a las diferentes áreas del cerebro; por esta razón, el 80% se localizan en los hemisferios, 15% en el cerebelo y 5% en el tallo cerebral, y son raras en los ganglios basales, la glándula pineal y la hipófisis.

Los tumores pélvicos y los abdominales tienen predilección por metastatizar a la fosa posterior, fenómeno que se ha tratado de explicar por la presencia del plexo venoso vertebral de Batson, aunque esta hipótesis no puede explicar por qué estos pacientes no tienen también, una alta incidencia de metástasis espinales y craneales, ya que estas estructuras también son drenadas por el plexo de Batson.

Un segundo mecanismo implicado es la siembra del cáncer por extensión directa a las meninges adyacentes a la base del cráneo; este mecanismo es más común en aquellas neoplasias con afinidad por el hueso, como el de mama y el de próstata.

6.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Edad entre los 50 – 70 años, con mayor frecuencia en la década de los sesenta. Sexo masculino 1,6. Con diferencias entre los tipos de cáncer según sexo. Razón Hombre/ Mujer 5 - 8: 1.

6.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Hay un creciente interés en la comprensión de los factores de riesgo para el desarrollo de metástasis cerebrales que son específicos de cánceres primarios.

El cáncer de mama es la causa más común de metástasis cerebrales en las mujeres, 5-15 % de las mujeres con cáncer de mama desarrollan metástasis cerebrales.

Los factores predictivos de metástasis cerebrales en cáncer de mama son:

- Sobre expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2).
- Expresión negativa del receptor de estrógeno (ER).
- Alto grado histológico.
- Alta tasa de proliferación.
- Extensas metástasis extracraneales.
- Menor edad.

El cáncer de pulmón es considerado la fuente más común de metástasis cerebrales, lo que representa alrededor del 30-60% de los casos. La alta probabilidad de desarrollar metástasis cerebrales en el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) es bien conocido. El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) también tiene una propensión a metástasis cerebrales.

El riesgo de metástasis en el cerebro está muy bien definido en los pacientes con estadio temprano (estadio I-II) con CPNM. Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de metástasis cerebrales en pacientes en fase inicial eran de menor edad, mayor tamaño del tumor primario, la invasión del espacio linfvascular y compromiso de los ganglios linfáticos hiliares.

El melanoma es otro tipo de tumor primario con una propensión a metástasis



cerebrales. Deshidrogenasa láctica elevada (LDH), la presencia de metástasis viscerales, localización central del primario (cabeza, cuello y tronco), y el aumento de espesor de la primaria eran importantes factores clínicos independientes para desarrollar metástasis cerebrales después del diagnóstico del primario.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. SIGNOS Y SÍNTOMAS

El desarrollo de metástasis es una de las complicaciones más devastadoras de la progresión tumoral debido a que el cráneo es un compartimiento rígido y aun las pequeñas lesiones pueden tener efectos clínicos. El cerebro es fisiológicamente distinto de los otros órganos por virtud de la barrera hematoencefálica, la autorregulación del flujo, la falta de drenaje linfático y la incapacidad de regeneración.

Los signos y los síntomas de las metástasis cerebrales pueden ser ocasionados por el edema cerebral o por el aumento de la presión intracraneana, dado por el incremento del volumen de la lesión y la hidrocefalia secundaria; o estar relacionados con la compresión o destrucción local del tejido.

Más del 70% de los pacientes con metástasis cerebrales tiene algún tipo de síntoma neurológico; los síntomas y los signos de presentación dependen de la estructura neuroanatómica afectada; algunas lesiones se presentan lentamente con cefalea leve y disfunción cognitiva. Hasta el 10% de los casos se presentan en forma aguda con convulsiones. El sangrado dentro de las metástasis puede producir cefalea intensa, súbita, y hallazgos neurológicos focales. Los tumores particularmente susceptibles de sangrar son los melanomas, los de células renales y el coriocarcinoma.

Los síntomas más frecuentes de presentación son:

- Cefalea, 31% a 42%
- Cambios cognitivos o mentales, 31% a 34%
- Debilidad, 24% a 27%
- Convulsiones, 20%
- Hasta el 10% de los pacientes pueden estar completamente asintomáticos

En la era anterior a la existencia de las imágenes neurológicas, la cefalea era el síntoma más común de presentación. Esta cefalea se caracteriza por dolor matutino que se exacerba por la posición supina durante la noche; empeora con la maniobra de Valsalva y se asocia a cambios de visión, vómito, confusión o síncope, y es de localización bifrontal. Con el advenimiento de la tomografía y de la resonancia magnética, las metástasis se descubren más tempranamente y los cambios cognitivos son los síntomas más frecuentes de presentación.

Las convulsiones pueden ser focales o generalizadas y pueden ocurrir durante el curso de la enfermedad hasta en el 40% de los pacientes; son más comunes en los pacientes con metástasis múltiples situadas cerca de la corteza cerebral de



los hemisferios. Los signos clínicos de las metástasis cerebrales son altamente variables dependiendo, principalmente, de la ubicación de la lesión; la hemiparesia es el signo más común, 44%, seguida por alteraciones del estado mental, 35%; papiledema, 10%; pérdida hemisensorial y ataxia del tronco, 13%.

Se han descrito algunos síndromes clínicos inusuales que incluyen: oclusión del seno sagital debido a metástasis en la duramadre u óseas a nivel del seno sagital posterior, efusiones subdurales, metástasis miliare que producen un estado confusional progresivo, diabetes insípida por compromiso de la región posterior hipotálamo-hipofisiaria y el síndrome de la línea media cerebelosa que cursa con ataxia, cefalea progresiva y somnolencia, debido a hidrocefalia obstructiva.

6.1.2. INTERACCIÓN CRONOLOGICA Y CARACTERISTICAS ASOCIADAS

6.1.2.1. FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LAS METÁSTASIS CEREBRALES

A. Sintomáticas:

- Síntomas iniciales: Agudos – Sub-agudos (en general)
 - Durante la evolución:
 - Globales: Derivados de la hipertensión endocraneal
 - Cefalea 24 - 53%, si aparece como síntoma neurológico aislado es probable que las metástasis cerebrales sean múltiples.
 - Náuseas y vómitos.
 - Alteraciones cognitivas 24 – 35%.
 - Ataxia.
 - Papiledema 10 %.
 - Alteración del nivel de conciencia: desde disminución a coma.
 - Focales:
 - Crisis comiciales 15 - 54%
 - Hemiparesia 43%
 - Trastornos del lenguaje – Afasia.
 - Alteración del campo visual.
 - Irritación meníngea.

B. Asintomáticas: Hallazgo en un estudio de neuroimagen.

6.1.2.2. SOSPECHA DE LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER PRIMARIO CUANDO LAS METÁSTASIS CEREBRALES SON LA PRIMERA MANIFESTACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Según:

- Frecuencia.
- Localización.
- Relación temporal.
- Número de metástasis.
- Asociación con sangrado.

Frecuencia de los distintos cánceres en las metástasis cerebrales:

- Vía de diseminación hematógena:
 - Pulmón 40-50 % (2/3 de células no pequeñas).
 - Mama 15-20 %
 - Melanoma 5-10 %
 - Renal 5-10 %
 - Digestivos 5-10 %
 - Ovario 3%
 - Próstata 1%
 - Germinales (en pacientes jóvenes).
 - Tiroides.
 - Linfoma no Hodgkin (más frecuentes leptomenínges)
 - Leucemia. (más frecuentes leptomenínges)
 - Sarcomas óseos (raras).

- Diseminación por contigüidad.
 - Meníngeo.
 - Nasofaríngeo.
 - Craneal

Localización de las metástasis cerebrales:

- Supratentoriales 80 – 85 % (unión corteza-sustancia blanca).
- Fosa posterior 15 %
 - Cerebelo 10 – 12%: Pélvicos. Digestivos - colon.
 - Base de cráneo: Próstata.
- Ganglios basales.
- Meninges (Meningitis carcinomatosa).
- Plexo coroideo
- Hipófisis.
- Pineal.

Relación temporal con cáncer ya conocido:

- Previa o Precoz: Pulmón
- Tardía: Mama. Melanoma.

Número de Metástasis:

- Aislada 10 %, sin lesión conocida en otro órgano: Riñón, mama, colon.
- Únicas o solitarias, 40% con sólo una lesión en cerebro (1-3% de éstas en tronco cerebral), pero con otras lesiones sistémicas.
- Dos lesiones, 20 %.
- Múltiples, 30%: Pulmón, Melanoma

Asociación con sangrado intratumoral:

- Melanoma.
- Coriocarcinoma.
- Renal.
- Pulmón (células no pequeñas).
- Testículo.



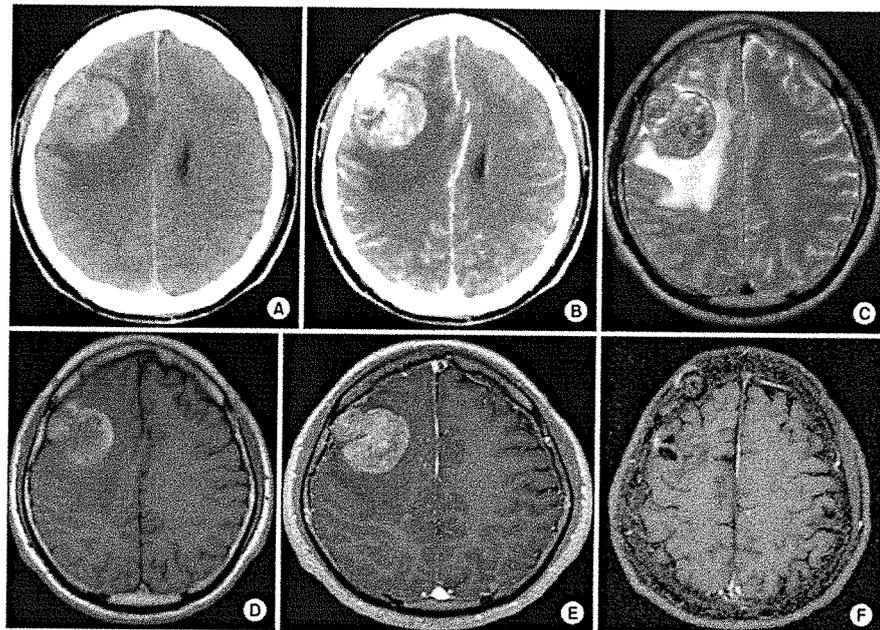
6.1.2.3. FORMAS DE PRESENTACIÓN DE LAS METÁSTASIS MENÍNGEAS

- Síntomas de afectación del estado general en paciente con cáncer:
 - Náuseas persistentes asociadas o no a vómitos.

- Síntomas de afectación neurológica multifocal:
 - Cefaleas.
 - Afectación de conciencia.
 - Afectación de nervios craneales.
 - Dolor local o radicular (especialmente lumbosacro).
 - Déficit motor o sensitivo de distribución radicular.
 - Alteración del control de esfínteres (menos frecuente).

- Signos de compromiso neurológico:
 - Disminución asimétrica de reflejos.
 - Combinación de síndrome piramidal con reflejos exaltados y signo de Babinsky (afectación cerebral o medular) y de radiculopatía con disminución o pérdida de otros reflejos.

6.1.3. GRÁFICOS, DIAGRAMAS, FOTOGRAFÍAS



Cáncer Res Treat. 2011 Jun;43(2):102-107

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. DIAGNÓSTICO DE LA METÁSTASIS

6.2.1.1. Anamnesis y Exploración Física.

6.2.1.2. TAC Cerebral con contraste: Sensibilidad del 90 %. Puede no visualizar tumoraciones < de 0,2-0,3 cm. o las situadas en meninges, cerca de



marco óseo o en tronco cerebral.

6.2.1.3. RMN Cerebral: Mayor sensibilidad que el TC para diagnosticar metástasis parenquimatosas de pequeño tamaño, sobretodo en fosa posterior, y metástasis meníngeas.

Diagnóstica: En caso de metástasis única o aislada y dudas de la posibilidad de que sean múltiples existe la posibilidad, si puede implicar cambios en la conducta terapéutica, de usar doble - triple dosis de gadolinio lo que puede aumentar la posibilidad de detectar metástasis < de 0,5 cm, si bien también aumentan los falsos positivos y el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica.

Confirmativa post-TAC (con evidencia de lesiones múltiples en un tercio de las aisladas –solitarias vistas por TAC). Cuando el TAC muestra múltiples metástasis no es necesario realizar RM, si el detectar alguna metástasis más no va a comportar cambios en el tratamiento.

Postquirúrgica inmediata (máximo 48-72 horas) si interesa valorar el grado de resección tumoral. (Si no es posible, TAC de control).

6.2.1.4. PET con metionina (no con fluorodesoxiglucosa FDG). La sensibilidad del FDG-PET es menor (61%) que la de la RM en la detección de metástasis cerebrales. El PET con metionina puede ser útil pero todavía no hay series largas y es muy poco disponible en nuestro medio.

6.2.1.5. Biopsia.

6.2.2. LOCALIZADOR DEL TUMOR PRIMARIO

6.2.2.1. Anamnesis y exploración física.

6.2.2.2. TAC Tóraco – Abdominal. La Rx Tórax sólo será patológica en 43-60 %.

6.2.2.3. Marcadores tumorales en Sangre y LCR:

Se utilizan para el diagnóstico, aunque pocos son específicos y su máxima utilidad es para controlar el curso evolutivo de la enfermedad. Algunos tienen ambas funciones.

Los principales marcadores para cada tipo de tumor son:

Marcadores específicos diagnósticos:

Cáncer de Próstata: PSA, PSA libre

Cáncer Hepático: Alfafetoproteína (AFP)

Cáncer de Testículo: AFP, B-HCG.

Marcadores de evolución:

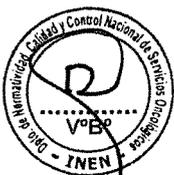
Cáncer de pulmón: CEA, CA 125, CA 19.9.

Melanoma: S-100

Linfoma no Hodgkin: B2M, IL-6, TNF, Sr-IL-2, PCR.

Tumores neuroendocrinos: 5 HIA (orina), CRA (serum),

NSE, ProGRP.



Cáncer de Mama: CEA, CA 15.3
Cáncer Gástrico: CEA, CA 19.9,
Cáncer Colorectal: CEA, CA 19.9.
Cáncer de Próstata: PSA, PSA libre.
Carcinomas Orofaringeos: CEA, SCC, CYFRA 21-1,
Cáncer Epitelial de Ovario: CA 125, CA19.9.
Cáncer Hepático: Alfafetoproteína (AFP)
Cáncer de Páncreas: CA 19.9
Cáncer de Testículo: AFP, B-HCG.

Otros marcadores menos utilizados:

Cáncer de pulmón: SCC, NSE, CYFRA 21-1, Pro GPR,
CA15'3, TAG-72.
Linfoma no Hodgkin: B2M, IL-6, TNF, Sr-IL-2, PCR.
Cáncer Gástrico: TAG-72.
Carcinomas Orofaringeos: CYFRA 21-1

6.2.2.4. PET con fluorodesoxiglucosa: La asociación TAC – PET diagnostica el tumor primario en un 57 % de casos.

6.2.2.5. Estudios específicos:

Mamografía y Ecografía ginecológica en mujeres.

Ecografía urológica.

Sangre oculta en heces.

Gammagrafía ósea.

Gammagrafía con octreótido o pentreótido (tumores Neuroendocrinos).

6.2.2.6. Análisis genéticos:

La detección de anomalías cromosómicas o de cambios genéticos puede ser útil (existe un test de análisis de perfil genético de 495 genes que diferencia 50 tumores en un número muy elevado de casos).

Cambios cromosómicos en linfomas: t (8; 14) (q24; 32). Translocación t (11:22) en tumores neuroepiteliales periféricos y síndrome de Ewing. Isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 |2i (12p) delección 12p en tumores germinales testiculares. Translocación t(3;13) en el rhabdomyosarcoma. Delección 3p en el carcinoma pulmonar de células pequeñas.

CONFIRMATIVO DE ACTIVIDAD DE CÁNCER YA DIAGNOSTICADO

PET con fluorodesoxiglucosa.

6.2.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Discrasias sanguíneas y Accidentes Cerebrovasculares.
- Gliomas de Tronco encefálico.
- Accidente cerebrovascular cardioembólico.
- Trombosis venosa cerebral.



- Glioblastoma multiforme.
- Astrocitoma de bajo grado.
- Esclerosis múltiple.
- Oligodendroglioma.
- Necrosis por radiación.

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

Las investigaciones de laboratorio incluyen análisis de sangre, como hemograma, panel de electrolitos, coagulación, y función hepática.

Marcadores específicos, tales como anticuerpo anti-Hu en la encefalopatía límbica, anticuerpos anti-Yo en la degeneración cerebelosa, y anticuerpo anti-Ri en opsoclonos y ataxia son de algún valor, especialmente en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de ovario, y de mama o cáncer de pulmón.

La anemia crónica es común en la enfermedad sistémica. Desequilibrio electrolítico, tales como en la hiponatremia (hipotiroidismo o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética [SIADH]), se puede encontrar en los pacientes con metástasis en la glándula pituitaria y las meninges.

Coagulopatía anormal se puede observar en los pacientes con cáncer de mama o leucemia.

La función hepática anormal es común en pacientes con enfermedades sistémicas o avanzadas en los que recibieron la quimioterapia.

El reciente avance en la medicina genómica y proteómica permite el uso de una firma molecular para medir el riesgo de desarrollar metástasis cerebral. Por ejemplo, en pacientes jóvenes con cáncer de mama, un perfil de ER-positivo, RP-positivos, y HER2-negativo incurre en un mayor riesgo de metástasis cerebral en comparación con un perfil de triple negativo o positivo para HER2. Esto es válido si el paciente tiene un corto intervalo entre el diagnóstico inicial y la metástasis sistémica, este riesgo se observó a ser aún mayor si hay varios sitios de metástasis sistémica. En la práctica actual, esto está empezando a ser utilizado como un método para guiar la terapia personalizada.

6.3.1. DE IMÁGENES

Estudio de imagen para metástasis cerebrales se puede dividir en imágenes sistémicas e imágenes del neuroeje. Imágenes proporcionan información sobre la relación del tumor en el cerebro y las estructuras asociadas, además del resto del cuerpo, y son parte integral en la formulación del plan de tratamiento óptimo.

Estudios de imagen sistémicos

La radiografía de tórax debe incluirse en el diagnóstico diferencial de cualquier masa en el cerebro, específicamente en los pacientes sin un historial de cáncer sistémico.

Las radiografías de tórax pueden revelar el cáncer primario y sugerir un sitio alternativo para obtener tejido para el diagnóstico histológico.



Modalidades adicionales de imagen como la tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones (PET), y la exploración ósea se usan para estadificar la enfermedad sistémica.

Imágenes de la neuroeje (cerebro y médula espinal)

Tomografía cerebral no es tan fiable como la resonancia magnética para determinar la extensión de las metástasis cerebrales.

TC cerebral puede causar subestimación del número de lesiones cerebrales. En el 20% de los casos, e incluso cuando se utiliza un medio de contraste, TC cerebral muestra una lesión solitaria, pero posteriores resonancia muestra múltiples lesiones.

Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) de alta resolución se puede utilizar para detectar metástasis cerebrales adicionales en pacientes sometidos a cirugía de Gamma Knife.

El medio de contraste mejora la visualización de lesiones en el cerebro y se debe utilizar en tanto la TC y la IRM.

Modalidades de imágenes más recientes, tales como la imagen de transferencia de magnetización y la imagen de perfusión, no son particularmente útiles.

Imágenes por Resonancia Magnética difusión – perfusión

IRM difusión - perfusión se ha utilizado para diferenciar las lesiones que no resaltan con contraste.

La utilidad de esta técnica de imagen en enfermedades metastásicas no se ha establecido, aunque el edema peritumoral es prominente en la mayoría de los casos.

La resonancia magnética con espectroscopía, PET (tomografía por emisión de positrones)

Espectroscopía por IRM utiliza la rápida rotación de membrana de las células proliferativas para revelar la presencia de células cancerosas.

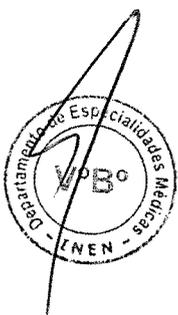
Análisis multi voxel es más comúnmente utilizado, ya que tiene una ventaja sobre la señal uni voxel para dar más información acerca de la región de interés y para diferenciar el edema y la posible necrosis.

CT - PET y las gammagrafías óseas se utilizan para valorar la extensión de la enfermedad sistémica. Esto ayuda a formular la extensión de los tratamientos futuros. Los pacientes con metástasis sistémica múltiple tienen mala respuesta a terapia intensiva.

Tanto la espectroscopía por resonancia magnética y estudios de PET son útiles para diferenciar la necrosis por radiación del tumor.

PET cloruro de talio - 201 parece tener una alta especificidad (91 %) a este aspecto.

Ninguno de estos métodos es útil para diferenciar la metástasis de los tumores cerebrales primarios, pero son útiles cuando se está considerando la posibilidad de un absceso.



6.3.2. PATOLOGÍA CLÍNICA

Diagnóstico tisular

Once por ciento de los pacientes con cáncer y con una masa solitaria en el cerebro tienen lesiones distintas de la enfermedad metastásica. Por lo tanto, el diagnóstico histológico es a veces necesario para resolver esta incertidumbre diagnóstica, especialmente cuando hay ambigüedad en el estudio de imágenes.

Biopsia cerebral

Diagnóstico anatomopatológico se debe realizar en los casos de etiología incierta. Es de destacar que la mayoría de los cirujanos recomiendan una biopsia de extirpación de una lesión solitaria en una zona accesible del cerebro.

Para la biopsia cerebral estereotáxica, la tasa de morbilidad es del 3% con una tasa de 1% de hemorragia y una tasa de 1% de déficit sin hemorragia. La tasa de mortalidad es del 3%.

En el pasado, la tasa de morbilidad asociada con la resección del tumor fue de 20%, y la tasa de mortalidad fue del 2%. Con los recientes avances en la neuro navegación intraoperatoria, las tasas de morbilidad y mortalidad de la biopsia excisional se han reducido a 10% y 0,5-2%, respectivamente, que siguen siendo superiores a las tasas con la biopsia sola.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

En la mayoría de los pacientes con cáncer, la presencia de metástasis se considera una situación incurable pero temporalmente controlable. Esto se debe a que la detección de una metástasis usualmente implica diseminación adicional del cáncer.

6.4.2. TERAPÉUTICA

SINTOMÁTICO

CORTICOIDES

Disminuyen el edema perilesional y la presión intracraneal con lo que mejoran los síntomas como la cefalea, náusea, confusión y debilidad y favorecen la penetración de otras drogas en el SNC. Se suele usar Dexametasona a dosis de entre 8-24 mg/día en fase aguda y después se va disminuyendo hasta dosis de mantenimiento de unos 4-6 mg/día.

ANTIÉPILEPTICOS

Su uso profiláctico no está justificado ya que no disminuyen el riesgo de padecer una primera crisis y además tienen múltiples interacciones, sobre todo los clásicos, por su acción inductora enzimática sobre otros fármacos, incluidos los utilizados para la quimioterapia. Hasta no hace mucho se utilizaba la fenitoína por ser el único con diferentes vías de administración, incluida la endovenosa. Ahora se prefieren fármacos que puedan usarse por vía endovenosa y no interactúen a nivel del citocromo P450 como son el leviteracepam o el valproato, aunque este último puede aumentar la



mielotoxicidad de la quimioterapia. La gabapentina, también útil, tiene la limitación de no poder usarse por vía endovenosa.

Deben reservarse los AEDs para aquellos pacientes que presenten crisis (el 20% de los pacientes con metástasis cerebrales debutan con una crisis epiléptica), para los que tengan, por su localización y tamaño, un alto riesgo de presentarlas y, en general, los usan los neurocirujanos en el periodo inmediato (7 días) postoperatorio.

ANALGÉSICOS

Tratamiento del dolor, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente. No corresponde a esta presentación la descripción de los diferentes tratamientos del dolor.

CURATIVO/PALIATIVO

- Existen cuatro grandes grupos de tratamientos:
 - Cirugía
 - Radioterapia Holocraneal
 - Radiocirugía Estereotáxica
 - Quimioterapia

A) CIRUGÍA

En general, se destina a pacientes con una única metástasis y buen estado general. Sus beneficios más importantes son la rápida confirmación del tipo de tumor, la disminución de los síntomas derivados del efecto masa y la posible desaparición de la clínica relacionada con la metástasis.

Los últimos estudios demuestran que en la mayoría de los pacientes con estos criterios, el posterior tratamiento con radioterapia holocraneal, aumenta considerablemente la esperanza de vida.

En pacientes con múltiples metástasis únicamente se utiliza la cirugía cuando existe una lesión dominante y sintomática.

B) RADIOTERAPIA HOLOCRANEAL

El régimen más utilizado es de 35Gy repartidos en fracciones de 2.5Gy durante 14 días (fracciones diarias de más de 3Gy incrementan la neurotoxicidad sin mejorar los resultados.). Este tratamiento se utiliza además para los pacientes previamente descritos, también para pacientes con múltiples metástasis, con pobre estado funcional o con tumor sistémico activo o incontrolado no candidatos a cirugía o radiocirugía.

Recientemente se están investigando algunas sustancias que, añadidas a la radioterapia, parecen mejorar la supervivencia, se les denominan radio sensibilizadores y algunas de estas son el motexafin gandolinio (cáncer de pulmón) o efaproxiral (cáncer de mama).

Por otro lado, la adición de bajas dosis (75mg/m²) de temozolamida (quimioterápico) a la radioterapia, está dando buenos resultados con una toxicidad aceptable en el cáncer de pulmón y melanoma.

C) RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA

Se basa en el empleo de múltiples haces convergentes para ofrecer una única dosis alta de radiación local a un volumen de destino discreto (3-3.5 cm. de diámetro



máximo). Los tumores que más se benefician de esta técnica son los llamados "tumores radio-resistentes" como el carcinoma de células renales, el melanoma y el sarcoma. Las lesiones en las que es más útil son aquellas que tienen un tamaño reducido, forma esférica y con distintos márgenes radiográficos y patológicos.

Se puede combinar con radioterapia holocraneal, con buenos resultados, sobre todo en las metástasis únicas.

Las complicaciones más frecuentes son la aparición de edema en las primeras dos semanas de tratamiento, crisis epilépticas en las primeras 24-48 horas y radio-necrosis a largo plazo.

D) QUIMIOTERAPIA

Se reserva para pacientes con metástasis generales en los que las otras alternativas han fracasado. La respuesta de las metástasis cerebrales a la quimioterapia no tiene porque ser paralela a la respuesta del tumor o la de las metástasis extra- craneales.

En general las tasas de respuesta del tumor primario a la quimioterapia son del 30-80% en el carcinoma pulmonar de células pequeñas, 30-50% en el cáncer de mama, 10-30% en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas y un 10-15% en el melanoma.

6.4.3. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO

Complicaciones Agudas

Suelen desarrollarse en las primeras horas, días tras la administración del tratamiento radioterápico. Se cree que son producidas por efectos directos de la radiación sobre el sistema nervioso, fundamentalmente daño en el endotelio vascular que provoca alteraciones en la BHE. Suelen ser poco frecuentes y reversibles.

- Encefalopatía aguda: suele aparecer los primeros días (fundamentalmente en las primeras 24 horas) sobre todo en pacientes que reciben dosis elevadas de radiación (>3 Gy) y tienen signos de hipertensión intracraneal previa. La administración diaria de corticoides (dexametasona 8-16mg/d) 48-72h antes de la radiación ayudan a prevenir o limitar los efectos agudos de la radioterapia, sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo.
- Fatiga: es la complicación aguda más frecuente. Aparece días-semanas después del inicio de la radiación y sigue un curso paralelo a la administración de ésta: progresa con posteriores dosis y típicamente mejora los fines de semana cuando se suspende el tratamiento radioterápico. El tratamiento debe incluir medidas no farmacológicas, como ejercicio físico o apoyo psicológico, y fármacos como corticoides o psicoestimulantes.

Complicaciones Subagudas o Diferidas Precoces

Suelen desarrollarse desde semanas hasta 6 meses tras la radioterapia. Se cree que son manifestaciones de la desmielinización del sistema nervioso como consecuencia de la pérdida de oligodendrocitos, aunque el daño en la BHE también juega un papel importante. Al contrario que las complicaciones crónicas, suelen ser reversibles y poco frecuentes.



- Encefalopatía subaguda: aparece en los primeros meses tras la radioterapia y engloba diferentes formas clínicas que van desde un empeoramiento radiológico sin repercusión clínica hasta un cuadro de cefalea, estupor, empeoramiento de los déficit neurológicos previos, deterioro cognitivo (fundamentalmente afecta a la atención y memoria reciente y no predice el desarrollo de deterioro cognitivo como complicación crónica) y cambios de personalidad. En ocasiones, si el tronco del encéfalo es incluido en el campo de radiación, pueden aparecer ataxia, nistagmo, disartria o diplopía. El cuadro mejora clínica y radiológicamente de forma espontánea en unas semanas-meses, aunque algunos autores proponen el uso de corticoides como medida preventiva o tratamiento sintomático.
- Síndrome de somnolencia post radioterapia: cuadro que aparece en torno al mes después del inicio de la radioterapia, sobre todo en niños y cuando ésta se aplica de forma holocraneal. Se caracteriza por la presencia de una somnolencia extrema acompañada en ocasiones por síntomas de hipertensión intracraneal (cefalea, náuseas, vómitos) y fiebre. El cuadro suele resolverse en unas semanas aunque algunos autores proponen el uso de corticoides como tratamiento para evitar su aparición o acelerar la recuperación.
- Mielopatía subaguda (transitoria): es la forma más frecuente de toxicidad de la médula espinal por radioterapia y aparece tras radiación cráneo-espinal para el tratamiento de tumores primarios del sistema nervioso o más frecuentemente tras radiación incidental de la médula en el tratamiento de linfomas o tumores cráneo-cervicales. El cuadro suele aparecer 3-6 meses después de la radiación y se resuelve de forma espontánea en unos meses. Se considera que es producida por una desmielinización transitoria de los cordones posteriores medulares, aunque no existe confirmación histológica. Su desarrollo no predice la aparición de mielopatía crónica en el futuro, y dado que el cuadro es transitorio y no doloroso no requiere tratamiento.
- Plexopatía subaguda (transitoria): es una complicación poco frecuente que ocurre tras el tratamiento de tumores de mama, pulmón o linfomas en el plexo braquial, o menos frecuentemente de tumores pélvicos en el plexo lumbosacro. Produce un cuadro leve a los meses de iniciarse la radiación que se resuelve de forma espontánea en unas semanas-meses. Su patogenia no se conoce y dada su levedad y carácter transitorio no suele requerir tratamiento.

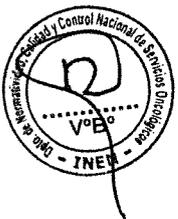


Complicaciones Crónicas o Diferidas Tardías.

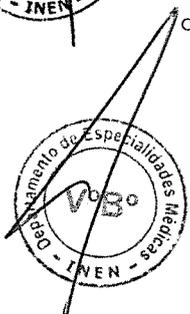
Su incidencia está aumentando como consecuencia del incremento de la supervivencia de los pacientes oncológicos. Tienen gran importancia clínica porque, al contrario que las complicaciones agudas o subagudas, suelen ser irreversibles, incapacitantes y responder mal al tratamiento. Se consideran consecuencia de la necrosis isquémica y desmielinización secundaria al daño vascular.



- Radionecrosis: es una de las complicaciones neurológicas de la radioterapia mejor estudiadas. Suele producirse 1-2 años tras el inicio del tratamiento, aunque puede aparecer desde meses hasta décadas tras la radiación. Puede aparecer tras irradiación del sistema nervioso central en el tratamiento de tumores cerebrales o metastáticos, o tras la irradiación incidental en tumores de cabeza y cuello. La radionecrosis suele aparecer en el lecho tumoral o sus cercanías, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la recidiva de la enfermedad. Las manifestaciones que produce son las de una lesión ocupante de espacio, con déficit focales neurológicos, síntomas de hipertensión intracraneal y crisis epilépticas. Los corticoides son útiles en el manejo de la radionecrosis, aunque su beneficio es temporal y con la retirada de éstos se suele producir un empeoramiento de los síntomas.



- Daño cerebral difuso tardío: se trata de una de las complicaciones de la radioterapia más frecuentes y su incidencia está aumentando por el incremento de la supervivencia de los pacientes oncológicos y la preocupación por la calidad de vida de éstos. Sin embargo, en ocasiones resulta muy difícil diferenciar en estos pacientes el deterioro cognitivo consecuencia del efecto tóxico de la radioterapia de otros factores implicados, por lo que su incidencia puede estar sobreestimada. De este modo, en la evaluación de este tipo de pacientes hay que considerar el efecto sobre las funciones cognitivas que puedan tener el propio tumor (crecimiento tumoral y síndromes paraneoplásicos), tratamientos concomitantes (quimioterápicos fundamentalmente pero también antiepilépticos, psicotrópicos...) o alteraciones endocrinas. El cuadro clínico suele aparecer al año de la radiación, aunque puede presentarse desde meses hasta muchos años después. Su aparición y severidad dependen de la dosis y el volumen radiados, la edad del paciente (más frecuente en niños y mayores de 60 años) y la administración de tratamiento quimioterápico adyuvante).
- Mielopatía crónica progresiva: es una complicación poco frecuente pero temida por su curso progresivo e irreversibilidad. Aparece normalmente entre los 6-12 meses tras la radioterapia, aunque puede hacerlo hasta décadas después, y el principal factor de riesgo es la dosis empleada. Se estima que el riesgo de sufrir una mielopatía crónica tras administración de radioterapia con un fraccionamiento convencional (2Gy/d) y una dosis total de 54Gy es <1% (Kirkpatrick et al; 2010). El cuadro clínico se presenta con parestesias distales en los miembros inferiores que van ascendiendo y luego suman debilidad y alteraciones esfinterianas, hasta establecerse un síndrome de Brown-Sequard o una mielopatía transversa con límite superior donde se ha aplicado la radioterapia. El curso es variable, pudiendo estabilizarse o más frecuentemente progresar lentamente hasta establecer un déficit completo.
- Síndrome de segunda motoneurona o neurona motora inferior: es un cuadro que aparece entre varios meses y muchos años después de la aplicación de radioterapia lumbosacra. Aunque inicialmente se creía que se debía a un daño en las motoneuronas del asta anterior de la médula, en la actualidad se considera que se produce por daño en la porción proximal de las raíces lumbosacras de la cola de caballo. Los pacientes desarrollan un cuadro lentamente progresivo de debilidad con flaccidez, fasciculaciones, atrofia y arreflexia más o menos simétrico en los miembros inferiores. Las alteraciones sensitivas o esfinterianas sólo se producen en las fases tardías de la enfermedad. No existe un tratamiento, aunque los síntomas tienden a estabilizarse a lo largo del curso de la enfermedad.
- Plexopatía crónica progresiva: es una complicación relativamente frecuente que aparece a partir del año después de la radioterapia, aunque puede retrasarse hasta décadas después. La dosis de radiación empleada, la administración de quimioterapia o cirugía axilar, y la edad joven son factores de riesgo para su aparición. El cuadro es lentamente progresivo, iniciándose con parestesias y déficit sensitivos distales para después añadir una debilidad proximal. Puede existir dolor, pero siempre es un síntoma menor. La afectación del plexo lumbosacro es mucho más infrecuente y produce una debilidad asimétrica en ambos miembros inferiores predominando en el territorio L5-S1, siendo los síntomas sensitivos y esfinterianos menos comunes.
- Neuropatías craneales: son complicaciones tardías en su mayoría y poco frecuentes (<1% tras radioterapia convencional) que aparecen en pacientes que han recibido radiación para tratamiento de tumores de cabeza y cuello. El principal factor de riesgo para su aparición es la dosis total y por fracción empleada.
- Enfermedad cerebrovascular: como ya hemos visto, el daño microvascular es uno de los procesos fundamentales en la mayoría de complicaciones producidas por la radioterapia. Además, la radiación puede producir alteraciones directas sobre vasos de mayor calibre dando lugar a infartos o hemorragias.



- Tumores radio-inducidos: la radioterapia sirve para tratar tumores, pero también los produce al tratarse de radiaciones ionizantes. Las características definitorias de los tumores secundarios son: su aparición años después del tratamiento, su localización en el campo de aplicación de la radioterapia y su histología diferente de la del tumor inicial. Su incidencia depende de la dosis de radioterapia aplicada y de la edad del paciente, siendo los niños especialmente vulnerables a su aparición. Estos tumores se caracterizan por su agresividad tanto clínica como histológica, mostrando en la mayoría de los casos una localización múltiple y con datos de atipicidad o malignidad en la patología. Esto, unido a las limitadas opciones terapéuticas (debido a su resistencia intrínseca y los tratamientos agresivos aplicados con anterioridad) y su alta tasa de recurrencia les confieren un mal pronóstico.

6.4.4. CRITERIOS DE ALTA

Una vez concluida el tratamiento quirúrgico y/o radioterapia y luego de comprobarse mejoría o estabilidad clínico radiológica posterior al tratamiento, el paciente debe continuar controles por departamento de origen para valorar estado actual del cáncer de fondo.

6.4.5. PRONÓSTICO

Existen variables demográficas y clínicas que son índices predictivos de la supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales.

Son variables importantes la edad, el estado general (representado generalmente por la escala de Karnofsky), el número de metástasis, el tipo de tumor primario y la actividad sistémica del tumor (controlado/no controlado).

Se considera que es la escala de Karnofsky la que mejor predice la supervivencia del paciente.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario hasta la aparición de lesiones cerebrales puede predecir el pronóstico, especialmente en el cáncer de mama y melanoma. A mayor intervalo libre, mejor pronóstico.

Dada la importancia de estos índices en el pronóstico del paciente, se ha intentado crear una clasificación predictiva de la mortalidad en presencia de metástasis cerebrales. La más utilizada, surge para los pacientes tratados con radioterapia holocraneal y se conoce como Clasificación RPA (Recursive Partitioning Analysis). Divide a los individuos en tres grupos: Clase I, II, III. El tiempo estimado de vida es en la clase I de unos 7.2 meses, en la II de 4.2 meses y en la III de 2.3 meses.

Una escala alternativa aparece para los pacientes sometidos a radiocirugía que recibe el nombre de SIR (Score Index for Radiosurgery). Tiene en cuenta los parámetros de la clasificación RPA y añade el número de metástasis y el volumen de la lesión mayor. Se puntúa de 0-10.

Más recientemente aparece una nueva escala, GPA (Graded Prognostic Assessment), que únicamente valora cuatro parámetros: Edad (≥ 60 ; 50-60; < 60), Karnofsky (< 70 ; 70-80; 90-100), número de metástasis cerebrales (> 3 ; 2-3; 1) y metástasis extracraneales (presentes; no aplicables; ninguna). Asigna a cada valor una puntuación de 0, 0.5 ó 1.



Ésta parece estar demostrando ser menos subjetiva y más cuantitativa que el resto, pero aún debe ser validada.

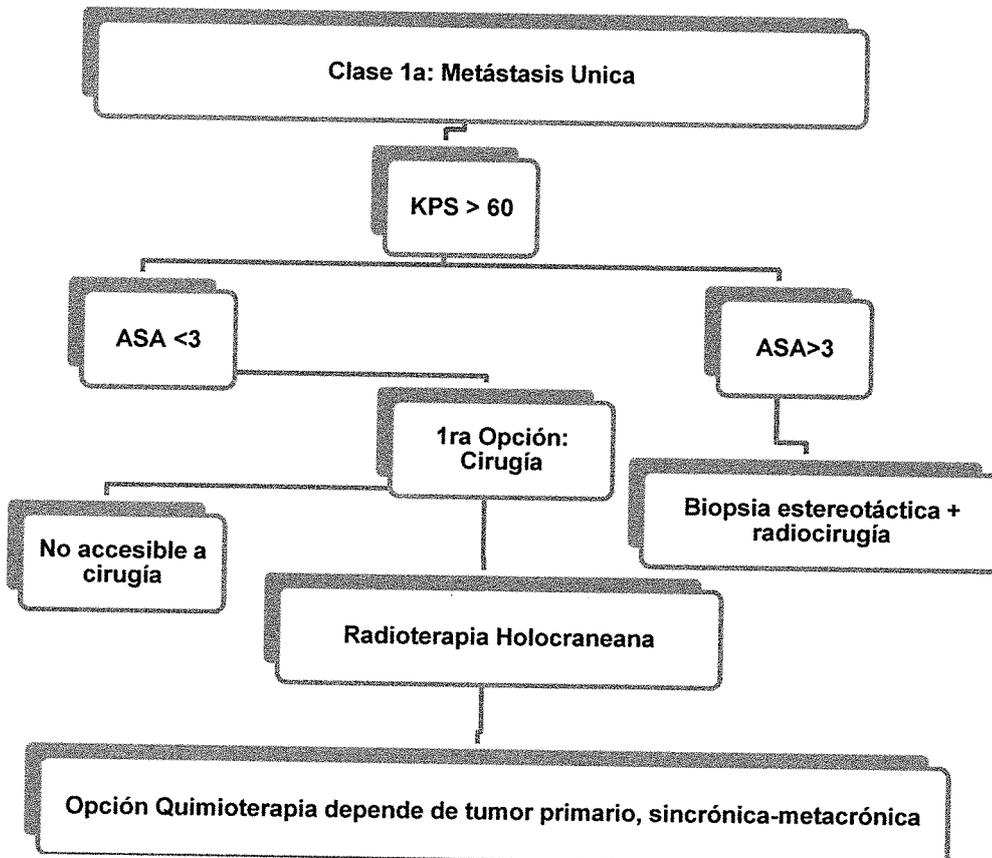
En general el pronóstico es pésimo. Sin tratamiento la esperanza de vida se reduce a 1-3 meses, con tratamiento esteroideo aumenta 1-2 meses y con radioterapia holocraneal aumenta otros 6 meses, aunque en muchos casos empeora la función cognitiva.

6.5. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

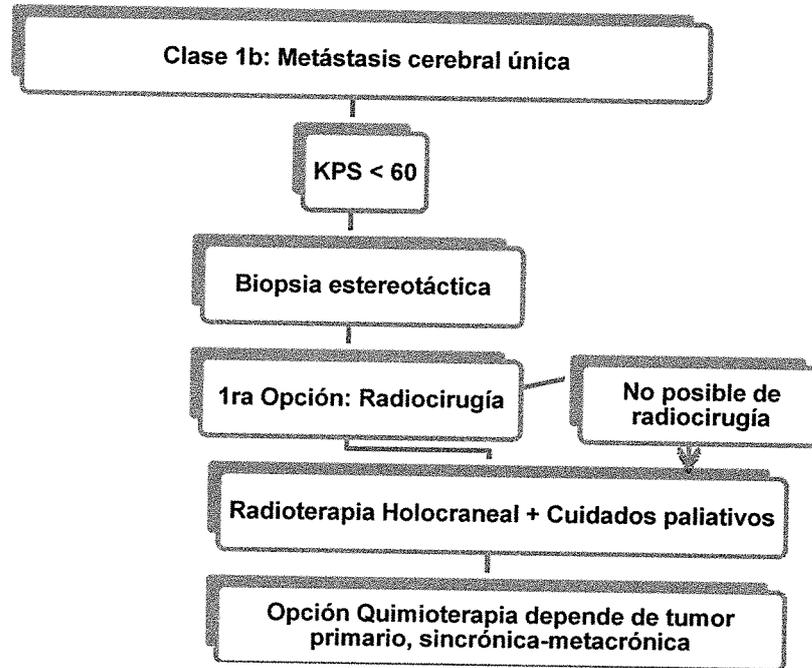
Finalizado el tratamiento, el paciente debe ser referido al servicio de origen para continuar con el manejo del cáncer primario.

6.6. FLUXOGRAMA PARA EL MANEJO DE METASTASIS CEREBRALES

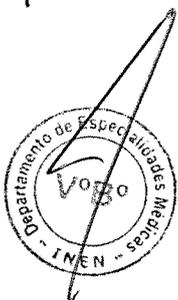
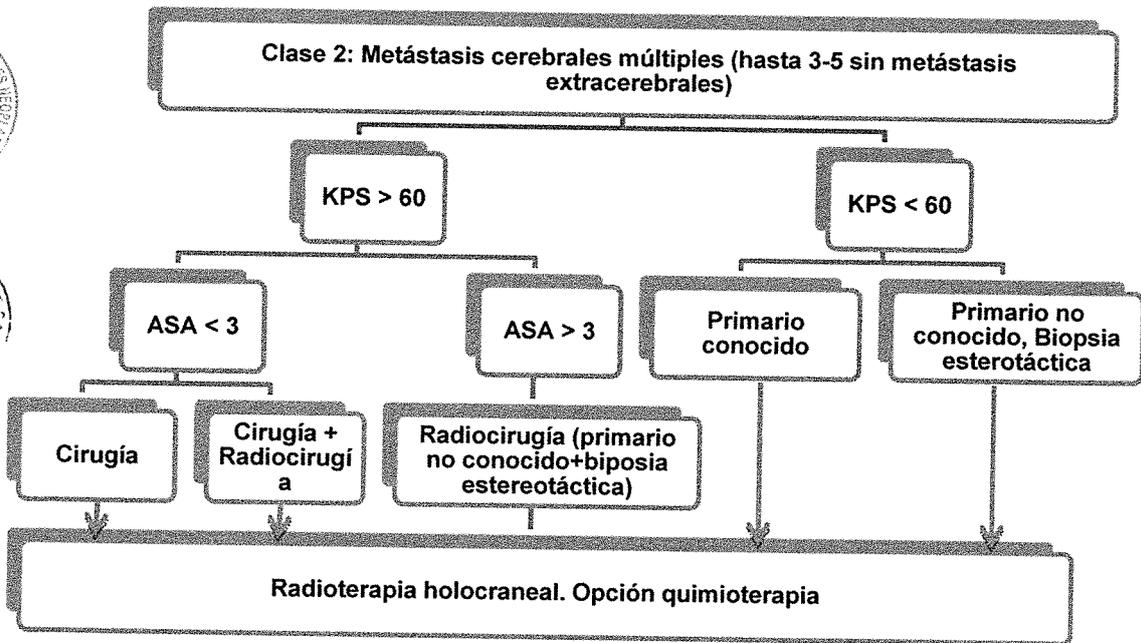
CLASIFICACION DE LAS METASTASIS CEREBRALES
<ul style="list-style-type: none"> • Clase 1a y 1b : única • Clase 2: múltiples (hasta 3-5 metástasis) • Clase 3: diseminada (+3-5 metástasis o con invasión leptomenígea) • Clase 4: con metástasis extracraneales



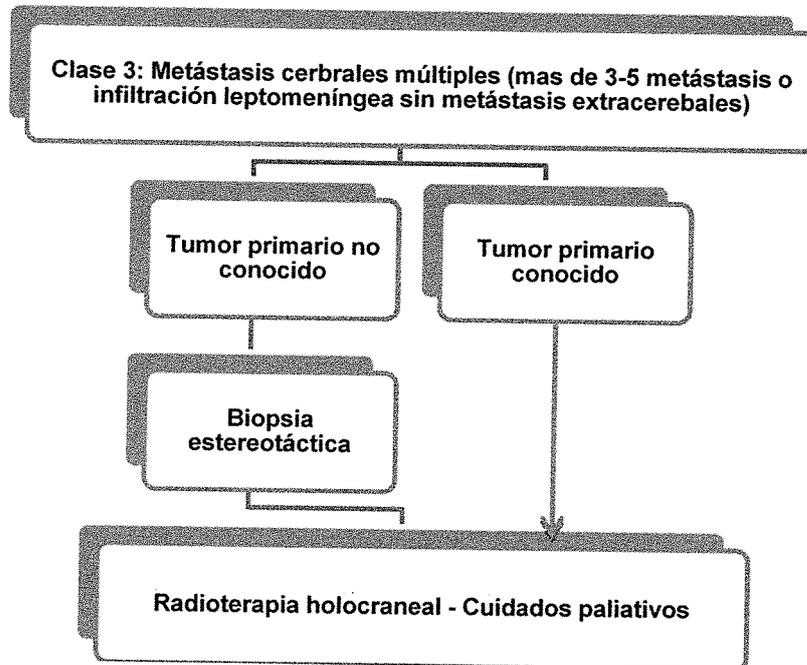
KPS: KARNOFSKY, ASA: ESCALA DE ESTADO FÍSICO



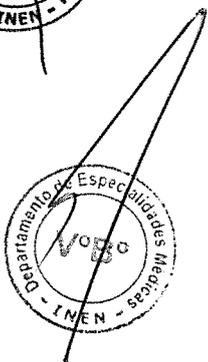
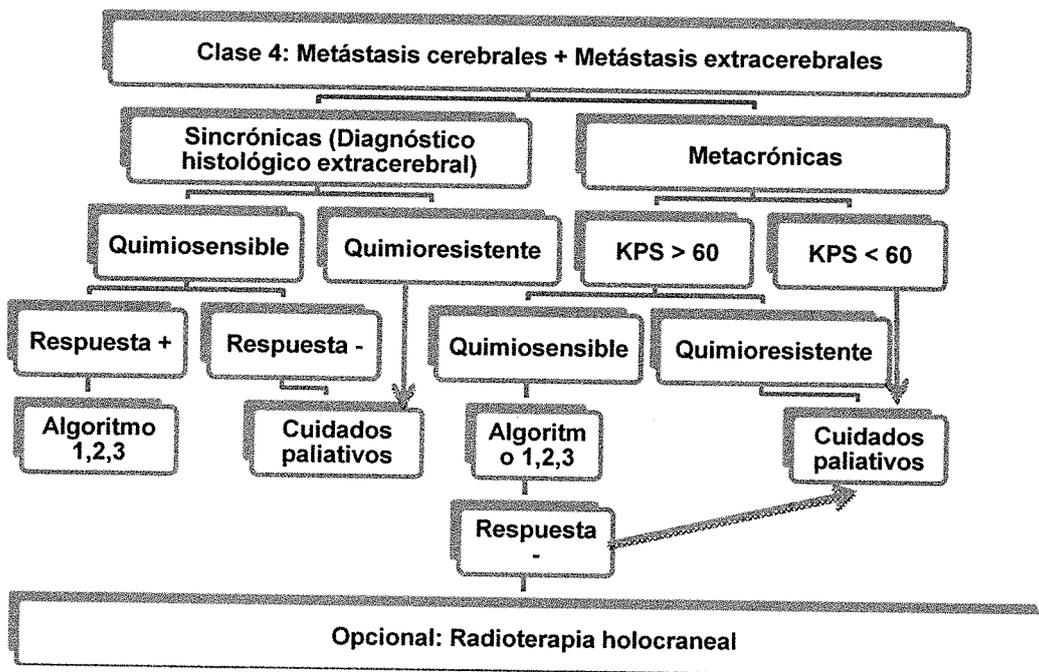
KPS: KARNOFSKY



KPS: KARNOFSKY, ASA: ESCALA DE ESTADO FÍSICO



KPS: KARNOFSKY



VII. ANEXOS

ESCALA DE KARNOFSKY

Escala	Valoración funcional
100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo
10	Moribundo
0	Fallecido

ESCALA DE ESTADO FISICO ASA
(ACADEMIA AMERICANA DE ANESTESIOLOGIA)

Clasificación	Características
ASA I	Sano < 70 años
ASA II	Enfermedad sistémica leve o sano > 70 años
ASA III	Sistémica severa no incapacitante
ASA IV	Sistémica severa Incapacitante
ASA V	Paciente moribundo. Expectativa de vida < 24 horas sin la cirugía



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS O BIBLIOGRAFÍA

1. Santarelli JG, Sarkissian V, Hou LC, Veeravagu A, Tse V. Molecular events of brain metastasis. *Neurosurg Focus*. Mar 15 2007;22(3):E1
2. Nolte SM, Venugopal C, McFarlane N, Morozova O, Hallett RM, O'Farrell E. A Cancer Stem Cell Model for Studying Brain Metastases From Primary Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst*. Feb 15 2013
3. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature*. Dec 8 2005; 438(7069):820-7.
4. Hanssens P, Karlsson B, Yeo TT, Chou N, Beute G. Detection of brain micrometastases by high-resolution stereotactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences. *J Neurosurg*. Sep 2011; 115(3):499-504.
5. Soffietti R, Trevisan E, Rudà R. Targeted therapy in brain metastasis. *Curr Opin Oncol*. Nov 2012; 24(6):679-86.
6. Rusciano D, Burger MM. Mechanisms of metastases. In: Levine AJ, Schmidk HH, eds. *Molecular Genetics of Nervous System Tumors*. New York, NY: Wiley-Liss; 1993.
7. Keith J. Stelzer. Epidemiology and prognosis of brain metastases. *SIN: Neuro Oncology* 2013, Vol4, Suppl 4
8. APRIL F. EICHLER. Multidisciplinary Management of Brain Metastases. *TheOncologist*2007;12:884-898
9. Mauricio Luján. Diagnostic evaluation and basic management of brain metastases. *Rev Colomb CanCeRol* 2005;10(1):61-66.

