

UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

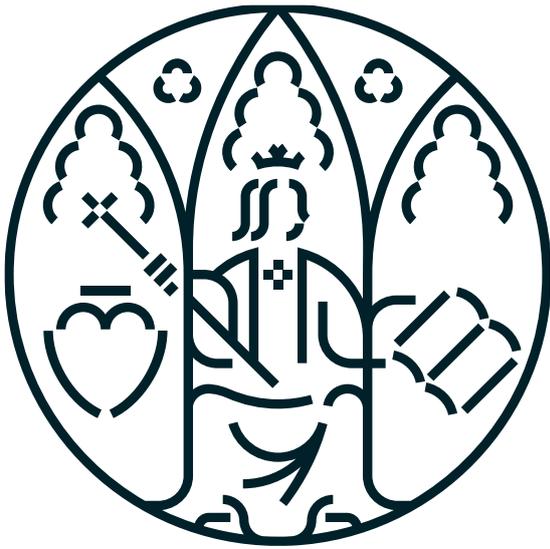
TESIS DOCTORAL

*Ictus isquémico agudo en pacientes con
cáncer*

AUTOR/A Estefanía García Molina

DIRECTOR/ES Guillermo Parrilla Reverter
José Luis Alonso Romero

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Ictus isquémico agudo en pacientes con
cáncer.*

AUTOR/A Estefanía García Molina

DIRECTOR/ES Guillermo Parrilla Reverter
José Luis Alonso Romero

2025

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D^a. Estefanía García Molina, habiendo cursado el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Ictus isquémico agudo en pacientes con cáncer

y dirigida por:

D.: Guillermo Parrilla Reverter

D.: José Luis Alonso Romero

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente

Murcia, a 5 de Marzo de 2025

(firma)

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

A mi hermano Pablo

AGRADECIMIENTOS

Mi más profundo agradecimiento al Dr. Guillermo Parrilla por su dedicación, su trabajo y sus ánimos constantes durante el largo camino para llegar hasta aquí. Al Dr. José Luis Alonso, por su ayuda, por confiar en mí, y por hacerme ver este trabajo desde el punto de vista de la oncología. Es de admirar la carrera profesional e investigadora de ambos, sois un referente para mí.

A la Dra. Ana Morales por luchar por mí siempre que lo he necesitado, e incentivar la investigación entre las personas que trabajamos en su equipo. Al Dr. Bernardo Escribano por situarme aquí. A mis compañeras de Ictus, Dra. Ainara Sanz y Dra. Laura Albert, porque ellas entienden más que nadie el día a día de nuestro trabajo. A la Dra. Rocío Hernández por estimular desde residente mi interés por la Neuroncología y seguir acompañándome en este camino.

A José, Gabi, Ana. E, Luna y Josema, porque fueron y son la parte mejor de la Neurología. A Ana y Mar por sus enseñanzas, su acompañamiento y su sencillez.

A mis padres y hermanos por cuidarme y quererme incondicionalmente, por no ponerme límites, y por lo orgullosos que están siempre de mí.

A José Ángel por traer la alegría y la fuerza para poder acabar este proyecto.

A Niebla por acompañarme en las largas tardes de estudio.

A mis amigas que han estado siempre y me recuerdan quien soy.

INDICE

INDICE	9
RESUMEN	15
INTRODUCCIÓN.....	19
1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA AGUDA.....	19
1.1. CONCEPTO Y RELEVANCIA	19
1.2. FISIOPATOLOGÍA	20
1.3. CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA	22
1.4. NEUROIMAGEN EN EL ICTUS	24
1.5. TRATAMIENTO	26
2. CÁNCER.....	29
2.1. DEFINICIÓN	29
2.2. EPIDEMIOLOGÍA	29
2.3. FISIOPATOLOGÍA	31
2.4. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER.....	32
2.5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER (15).....	32
3. CÁNCER Y ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL	36
3.1. EPIDEMIOLOGÍA	36
3.2. FISIOPATOLOGÍA	37
3.3. ETIOLOGÍA	42
3.4. LABORATORIO	42
3.5. IMAGEN.....	43
3.6. TRATAMIENTO	43
4. ICTUS Y CÓDIGO ICTUS EN LA REGIÓN DE MURCIA Y EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA.....	46
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	49
HIPOTESIS	50
OBJETIVOS	50
MATERIAL Y MÉTODOS	51
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	51
2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	51
3. VARIABLES DEL ESTUDIO	53
4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	62
RESULTADOS	64
1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA BASE GENERAL DE ICTUS	64
2. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER Y SIN CÁNCER	66
2.1. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER Y LOS PACIENTES SIN CÁNCER SOMETIDOS A TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN AGUDO	70
3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD ACTIVA	73
4. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD ACTIVA Y LOS PACIENTES SIN CÁNCER	77

4.1 ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD ACTIVA Y LOS PACIENTES SIN CANCER SOMETIDOS A TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN AGUDO 82

DISCUSIÓN.....	86
1. VISIÓN GLOBAL	86
2. PACIENTES CON CÁNCER VERSUS NO CÁNCER	88
3. PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD ACTIVA.....	92
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	98
CONCLUSIONES	99
BIBLIOGRAFÍA	102

INDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Gráfico con los datos anuales de incidencia de ictus en la región de Murcia
- Figura 2. Esquema resumen de la fisiopatología del ictus
- Figura 3. Puntuación escala NIHSS
- Figura 4. Imagen de las diferentes áreas de puntuación en la escala ASPECTS
- Figura 5. Imagen Angio-TC de arterias cerebrales
- Figura 6. Imagen TC de perfusión cerebral
- Figura 7. Resumen del tratamiento de reperfusión agudo del ictus isquémico.
- Figura 8. Incidencia del cáncer, estimación año 2020.
- Figura 9. Mecanismos de acción de los fármacos usados en la terapia dirigida.
- Figura 10. Fisiopatología del estado de hipercoagulabilidad.
- Figura 11. Fármacos quimioterápicos asociados con riesgo de ictus.
- Figura 12. Imagen infarto multiterritorial

INDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Características basales base general ictus
- Tabla 2. Características ictus y tratamiento
- Tabla 3. Estudio comparativo de las características basales poblacionales entre los pacientes con cáncer y sin cáncer
- Tabla 4. Estudio comparativo de las características de los ictus y su tratamiento entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer
- Tabla 5. Estudio comparativo de la evolución y pronóstico clínico entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer
- Tabla 6. Análisis multivariante de mortalidad hospitalaria
- Tabla 7. Estudio comparativo de la evolución y pronóstico clínico entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento de reperfusión
- Tabla 8. Análisis multivariante de mortalidad a 90 días en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión
- Tabla 9. Características basales de los pacientes con cáncer con enfermedad activa
- Tabla 10. Tipos de cáncer y tratamiento en los pacientes con cáncer con enfermedad activa
- Tabla 11. Características de los ictus y su tratamiento en los pacientes con enfermedad activa
- Tabla 12. Características de la evolución clínica y el pronóstico en los pacientes con enfermedad activa
- Tabla 13. Estudio comparativo de las características basales poblacionales entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con enfermedad activa
- Tabla 14. Estudio comparativo de las características de los ictus y su tratamiento entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer con enfermedad activa

- Tabla 15. Estudio comparativo de la evolución y pronóstico clínico entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con enfermedad activa
- Tabla 16. Análisis multivariante de ACM maligna
- Tabla 17. Análisis multivariante de mortalidad hospitalaria
- Tabla 18. Estudio comparativo de la evolución y pronóstico clínico entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer con enfermedad activa sometidos a tratamiento de reperfusión
- Tabla 19. Análisis multivariante de rankin a los 3 meses en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión.
- Tabla 20. Análisis multivariante de mortalidad a los 3 meses en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión

INDICE DE ABREVIATURAS

AAS antiagregación

ACI Arteria Carótida Interna.

ACIE Arteria Carótida Interna Extracraneal.

ACII Arteria Carótida Interna Intracraneal.

ACM Arteria Cerebral Media.

ACODS anticoagulantes de acción directa

ACP Arteria Cerebral Posterior.

AIT Accidente isquémico Transitorio.

ANGIOTC Angiotomografía Computarizada.

ASPECTS Alberta Stroke Program Early CT Score.

CI Código Ictus

FOP Foramen ovale permeable

IIA Ictus isquémico agudo

mRS Escala de Rankin modificada.

NIHSS National Institute of Health Stroke Scale.

RM Resonancia Magnética.

rt-PA Activador tisular del plasminógeno recombinante.

TC Tomografía Computarizada.

TCP Tomografía computarizada de perfusión.

TM Trombectomía intraarterial mecánica.

TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction.

TIV Trombolisis intravenosa.

TOAST Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment.

TTM Tiempo de Tránsito Medio.

UI Unidad de Ictus.

UCI Unidad de Cuidados Intensivos.

VSC Volumen Sanguíneo Cerebral.

RESUMEN

Introducción y objetivos

Esta tesis se centra en el estudio del ictus isquémico agudo (IIA) en pacientes con cáncer, un subgrupo que, según los datos publicados hasta el momento, tiene características clínicas y pronósticas diferentes al resto de la población con ictus, lo que se justifica por los particulares mecanismos etiológicos implicados en estos pacientes. En la actualidad hay multitud de trabajos publicados sobre este tema, pero la mayoría con datos poco concluyentes, principalmente en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión.

En esta situación, el objetivo principal de esta tesis es describir las características clínicas y pronósticas de los pacientes con ictus y cáncer. Entre los objetivos secundarios se incluyen: Comparar a pacientes con ictus y cáncer con aquellos sin cáncer en términos de características clínicas, radiológicas y analíticas, Evaluar la respuesta de los pacientes con cáncer al tratamiento de reperfusión agudo y Determinar factores predictivos de pronóstico y mortalidad en este grupo de pacientes.

Metodología

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo con datos recogidos entre 2018 y 2022 en el Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia). Se incluyeron pacientes con diagnóstico de IIA, comparando aquellos con cáncer y sin cáncer. Se analizaron características basales poblacionales, propias del ictus, analíticas, de imagen, y de pronóstico. Se realizó el mismo análisis en el subgrupo de pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión.

Resultados

Se incluyeron 2767 pacientes con ictus, de los cuales 137 tenían cáncer, y de estos 99 cáncer con enfermedad activa. La media de edad fue 70,7 años y un 42,3% eran mujeres. Al comparar el total de pacientes con cáncer con el resto de población, estos

tenían antecedentes de FRV, características analíticas y de ictus similares a la población global, pero hay más pacientes con ictus de causa inusual o criptogénica. En cuanto a las características de evolución, y pronóstico tampoco se observaron diferencias, excepto en mortalidad hospitalaria y a 90 días en los pacientes tratados, no confirmándose en el análisis multivariante.

En el grupo de pacientes con cáncer con enfermedad activa, igualmente tenían características basales similares. La localización más frecuente fue gástrica-colon-páncreas (18,9%), seguido de pulmón (26,3%), y un 60% tenían enfermedad avanzada en el momento del ictus. Analíticamente tenían niveles más elevados de Dímero D, LDH y PCR, y más bajos de Hb. Estos pacientes tuvieron peor pronóstico con mayor tasa de ACM maligna (13,2% vs 2,4%, $p < 0,001$), y media de NIHSS (11 vs 6, $p 0,014$) y mRS al alta (3,26 vs 2.22, $p0,014$). Siendo la media de supervivencia tras el ictus de 2 meses.

Cuando se analizaron los pacientes con cáncer con enfermedad activa, sometidos a tratamiento de reperfusión, no se observaron diferencias en vaso ocluido, tasa de recanalización ni complicaciones durante o tras el procedimiento, sin embargo, los pacientes tenían menor probabilidad de mRS 0-2 a 90 días (23,5% vs 49,4%, $p 0,035$) y mayor mortalidad a 90 días (52,9% vs 17,6%, $p <0,001$). Siendo el hecho de tener un cáncer con enfermedad activa un factor predictor independiente de mortalidad a 90 días (OR 7,550 (IC 95% 2,181-26,130; $p 0,001$).

Conclusión

En general los pacientes con ictus y cáncer presentaron características basales similares al resto de la población con ictus sin cáncer, con características del ictus con algunas peculiaridades, y similares tasas de respuesta inmediata al tratamiento. Sin embargo, principalmente aquellos pacientes con cáncer con enfermedad activa, el pronóstico a medio plazo es malo, con menor funcionalidad y mayor mortalidad.

El conocimiento profundo de las peculiaridades de estos pacientes nos lleva a mejorar el proceso diagnóstico y terapéutico y nos da una idea global de la evolución del ictus y su enfermedad.

ABSTRACT

Introduction and objectives

This thesis focuses on the study of acute ischemic stroke (AIS) in cancer patients, a subgroup that, according to the data published to date, has different clinical and prognostic characteristics to the rest of the stroke population, which is justified by the particular aetiological mechanisms involved in these patients. There are currently a multitude of studies published on this subject, but most of them with inconclusive data, mainly in patients undergoing reperfusion treatment.

In this situation, the main objective of this thesis is to describe the clinical and prognostic characteristics of stroke and cancer patients. Secondary objectives include: To compare patients with stroke and cancer with those without cancer in terms of clinical, radiological and analytical characteristics, To evaluate the response of patients with cancer to acute reperfusion therapy and To determine predictive factors for prognosis and mortality in this group of patients.

Methodology

This is an observational, descriptive and retrospective study with data collected between 2018 and 2022 at the Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia). Patients with a diagnosis of AIS were included, comparing those with cancer and those without cancer. Baseline population, stroke-specific, blood test, imaging and prognostic characteristics were analyzed. The same analysis was performed in the subgroup of patients undergoing reperfusion treatment.

Results

A total of 2767 stroke patients were included, of whom 137 had cancer, and of these 99 had cancer with active disease. The mean age was 70.7 years and 42.3% were women. When comparing the total number of cancer patients with the rest of the population, they had a history of VRF, stroke characteristics similar to the overall

population, but there were more patients with stroke of unusual or cryptogenic cause. No differences in outcome and prognostic characteristics were observed, except for in-hospital and 90-day mortality in treated patients, which was not confirmed in the multivariate analysis.

In the group of patients with cancer with active disease, they also had similar baseline characteristics. The most frequent site was gastric-colon-pancreatic (18.9%), followed by lung (26.3%), and 60% had advanced disease at the time of stroke. They had higher levels of D-dimer, LDH and CRP, and lower levels of Hb. These patients had worse prognosis with a higher rate of malignant MCA (13.2% vs 2.4%, $p < 0.001$), and mean NIHSS (11 vs 6, $p 0.014$) and mRS at discharge (3.26 vs 2.22, $p 0.014$). Median survival after stroke was 2 months.

When cancer patients with active disease undergoing reperfusion therapy were analyzed, no differences were observed in occluded vessel, recanalization rate or complications during or after the procedure, however, patients were less likely to have mRS 0-2 at 90 days (23.5% vs 49.4%, $p 0.035$) and higher mortality at 90 days (52.9% vs 17.6%, $p < 0.001$). Having cancer with active disease was an independent predictor of 90-day mortality (OR 7.550 (95% CI 2.181-26.130, $p 0.001$).

Conclusion

Stroke and cancer patients had similar baseline characteristics to the rest of the non-cancer stroke population, with stroke characteristics with some peculiarities, and similar rates of immediate response to treatment. However, mainly those cancer patients with active disease, the medium-term prognosis is poor, with lower functionality and higher mortality.

In-depth knowledge of the peculiarities of these patients leads us to improve the diagnostic and therapeutic process and gives us a global idea of the evolution of stroke and its disease.

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA AGUDA

1.1. Concepto y relevancia

Las enfermedades vasculares cerebrales son alteraciones, transitorias o definitivas, del funcionamiento de una o varias zonas del encéfalo que aparecen como consecuencia de un trastorno de la circulación sanguínea cerebral(1).

El ictus isquémico agudo (IIA) es el conjunto de manifestaciones clínicas, de imagen o patológicas que aparecen a consecuencia de la alteración del aporte circulatorio a un territorio encefálico, determinando un déficit neurológico, habitualmente de duración superior a 24 horas, que es la expresión de una necrosis del tejido cerebral. Representa el 75% de las enfermedades vasculares cerebrales. Los accidentes isquémicos transitorios (AIT) son episodios transitorios de focalidad neurológica secundarios a isquemia arterial sin lesión cerebral asociada(1).

La enfermedad vascular cerebral es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en la edad adulta. De acuerdo con los datos publicados por el Observatorio Mundial de la Salud de la OMS en 2019, el ictus supone la segunda causa de mortalidad a nivel mundial (11% del total de muertes), y la tercera de años de vida ajustados por discapacidad(2). En España, la tasa de prevalencia de ictus ajustada por edad en el periodo 1991-2002 fue de 6,4% en población de 70 años o más, siendo significativamente mayor en los hombres que en las mujeres (7,3% frente a 5,6%)(3). En el estudio IBERICTUS se obtuvo una tasa de incidencia ajustada por edad para todas las enfermedades cerebrovasculares

de 176 por 100.000, siendo de 118 para el ictus isquémico(4). Según los datos del Registro Regional del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del año 2022, como se muestra en la Figura 1, en la Región de Murcia 2500 personas tuvieron una enfermedad vascular cerebral, siendo en dos tercios un ictus isquémico agudo. La mortalidad hospitalaria entre los años 2020 y 2022 fue de un 12,5%.

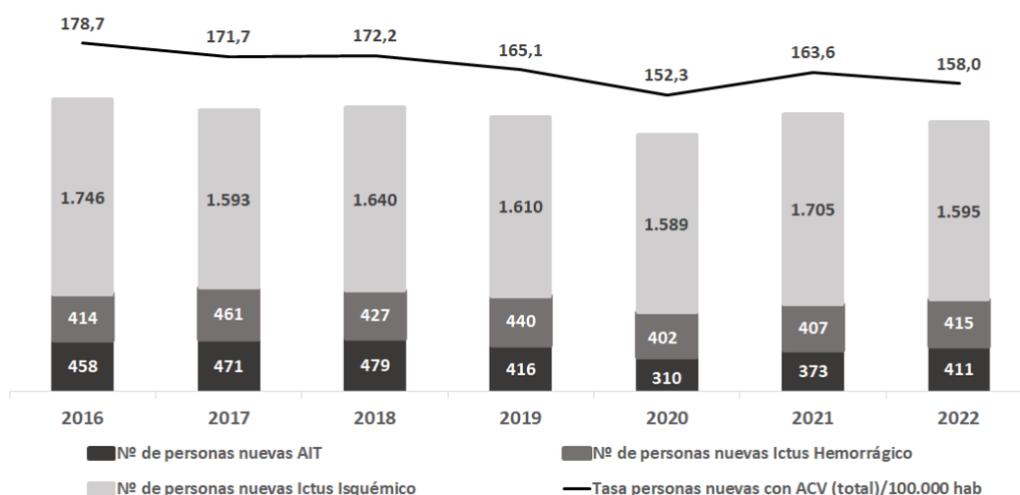


Figura 1. Gráfico con los datos anuales de incidencia de ictus en la región de Murcia, obtenida del CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) de ictus del año 2022.

1.2. Fisiopatología

La isquemia cerebral se define como una reducción en el flujo sanguíneo suficiente para alterar la función celular normal. Si esta isquemia es prolongada se acaba produciendo la muerte neuronal, sin embargo, muchos de los cambios bioquímicos que contribuyen a esta muerte neuronal se producen como respuesta al ataque inicial. El concepto de penumbra se introdujo en el año 1977, por Astrup et al. como la presencia de regiones cerebrales que eran disfuncionales pero que todavía no estaban muertas.

Como podemos observar en la figura 2, la isquemia cerebral tras un ictus conlleva hipoxia y disminución de ATP. Estos cambios producen, por un lado, acidosis por aumento del ácido láctico, que produce estrés oxidativo por aumento de radicales libres, e inflamación, y, por otro lado, activa aminoácidos excitatorios como el glutamato, que hace que aumente el calcio intracelular, y esto a su vez conlleva aumento de fosfolipasa A, por una parte, y por otra se activan factores de transcripción que activan las vías relacionadas con la muerte neuronal programada y con la neurorreparación. Por tanto, la muerte neuronal en el ictus se produce tanto por necrosis como por apoptosis, y ambas vías están interrelacionadas(1).

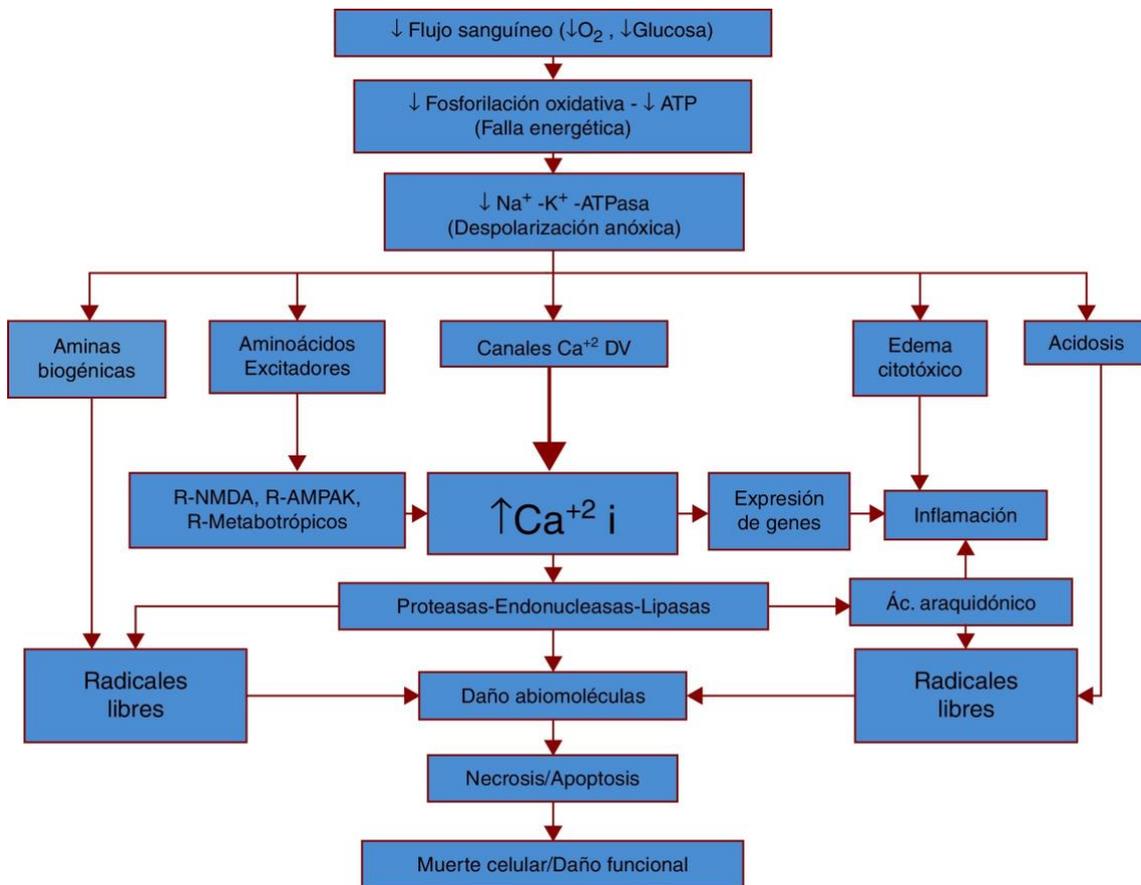


Figura 2. Esquema resumen de la fisiopatología del ictus. Tomado de "Interacciones neuroinmunológicas en el Ictus" por A. Sotomayor Sobrino(1)

1.3. Clasificación y etiología

Según los resultados del estudio “Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment” (TOAST)(5), publicado en el año 1993, y todavía vigente en la actualidad, los ictus se clasifican etiológicamente en 5 categorías: Arterioesclerótico, Cardioembólico, lacunar, (6)causa inusual o etiología indeterminada. Arterioesclerótico es el ictus producido por una oclusión o estenosis >50% en una arteria principal extra o intracraneal, presumiblemente debido a arterioesclerosis. Cardioembólico es aquel en el que, el corazón es la procedencia del embolo que produce el ictus. Ictus lacunar o de pequeño vaso, es el que en las pruebas de imagen se encuentra un infarto hemisférico subcortical o en tronco-encéfalo de menos de 1,5 cm y clínicamente se manifiesta como un síndrome lacunar. Finalmente, el ictus de etiología inusual sería aquel en el que se encuentra otra causa menos frecuente de ictus, como podría ser la disección de un vaso, o un estado de hipercoagulabilidad. A pesar de esta clasificación, hasta un 30% de los ictus quedan sin diagnóstico (1), y estos formarían la última categoría, que serían los ictus de etiología indeterminada.

Por otra parte, basándonos en la exploración neurológica, los ictus se pueden clasificar según su gravedad en leves o menores, moderados, graves o muy graves. A la hora de explorar un ictus se utiliza la escala NIHSS (National institute of Health Stroke Scale), Figura 3. Esta escala consta de 11 ítems que evalúan el estado de conciencia, los campos visuales, la mirada, el lenguaje tanto fluencia como comprensión, el habla, la simetría facial, el balance muscular en extremidades, la sensibilidad, la sensibilidad cortical, y la ataxia de las extremidades, y la puntuación varía de 0 a 42(7). Esta puntuación es la que nos va a orientar sobre la gravedad del Ictus, teniendo los ictus leves una puntuación de 0-4, los ictus moderados de 5 a 16, los graves de 17-24, y a partir de 25 puntos se consideran ictus muy graves.

<p>1 A. Nivel de conciencia (LOC)</p> <p>0 alerta</p> <p>1 somnoliento</p> <p>2 estuporoso</p> <p>3 coma</p>	<p>6 A. Motor pierna izquierda</p> <p>0 no claudica (BM5)</p> <p>1 claudica (BM4)</p> <p>2 algún esfuerzo contra gravedad (BM3)</p> <p>3 sin esfuerzo contra gravedad (BM1-2)</p> <p>4 ningún movimiento (BM 0)</p>
<p>1 B. Preguntas LOC</p> <p>0 responde ambas correctamente</p> <p>1 responde una correctamente</p> <p>2 ambas incorrectas</p>	<p>6 B. Motor pierna derecha</p> <p>0 no claudica (BM5)</p> <p>1 claudica (BM4)</p> <p>2 algún esfuerzo contra gravedad (BM3)</p> <p>3 sin esfuerzo contra gravedad (BM1-2)</p> <p>4 ningún movimiento (BM 0)</p>
<p>1 C. Órdenes LOC</p> <p>0 realiza ambas correctamente</p> <p>1 realiza una correctamente</p> <p>2 ambas incorrectas</p>	<p>7. Ataxia de miembros</p> <p>0 ausente</p> <p>1 presente en una extremidad</p> <p>2 presente en dos extremidades</p>
<p>2. Mirada</p> <p>0 normal</p> <p>1 parálisis parcial de la mirada</p> <p>2 desviación oculocefálica</p>	<p>8. Sensibilidad</p> <p>0 normal</p> <p>1 hipostesia ligera a moderada</p> <p>2 hipostesia severa o anestesia</p>
<p>3. Campos visuales</p> <p>0 sin déficit campimétrico</p> <p>1 cuadrantanopsia</p> <p>2 hemianopsia homónima</p> <p>3 hemianopsia homónima bilateral, ceguera</p>	<p>9. Lenguaje</p> <p>0 normal, sin afasia</p> <p>1 afasia leve a moderada</p> <p>2 afasia grave, Wernicke, Broca</p> <p>3 afasia global o mutismo</p>
<p>4. Parálisis facial</p> <p>0 movimientos normales y simétricos</p> <p>1 Paresia ligera</p> <p>2 parálisis parcial</p> <p>3 parálisis completa</p>	<p>10. Disartria</p> <p>0 articulación normal</p> <p>1 ligera a moderada</p> <p>2 severa o anartria</p>
<p>5 A. Motor brazo izquierdo</p> <p>0 no claudica (BM5)</p> <p>1 claudica (BM4)</p> <p>2 algún esfuerzo contra gravedad (BM3)</p> <p>3 sin esfuerzo contra gravedad (BM1-2)</p> <p>4 ningún movimiento (BM 0)</p>	<p>11. Extinción</p> <p>0 sin anormalidad</p> <p>1 parcial (solo una modalidad afectada)</p> <p>2 completa (más de una modalidad)</p>
<p>5 B. Motor brazo derecho</p> <p>0 no claudica (BM5)</p> <p>1 claudica (BM4)</p> <p>2 algún esfuerzo contra gravedad (BM3)</p> <p>3 sin esfuerzo contra gravedad (BM1-2)</p> <p>4 ningún movimiento (BM 0)</p>	<p>Apartado adicional, no forma parte de la escala. Función motora distal miembros superiores.</p> <p>0: Normal. BM: 5</p> <p>1: Claudica, aunque vence la gravedad. BM: 3-4</p> <p>2: No vence la gravedad. BM: 0-2</p> <p>a. Mano izquierda b. Mano derecha</p>

Figura 3. Puntuación en la escala NIHSS

1.4. Neuroimagen en el ictus

Las pruebas de imagen en el ictus isquémico agudo son imprescindibles porque ayudan a distinguir el ictus isquémico del hemorrágico y de otras patologías, y nos aportan información para decidir el tratamiento.

TC cerebral sin contraste. Es la primera prueba que se realiza. En el infarto se produce un edema citotóxico, lo que se traduce en el TC como una zona hipoatenuada o hipodensa. En las primeras horas desde el inicio de los síntomas, la imagen puede ser normal, o mostrar signos precoces de isquemia como: pérdida de la diferenciación cortico-subcortical, oscurecimiento del núcleo lenticular o signo de la banda insular(8).

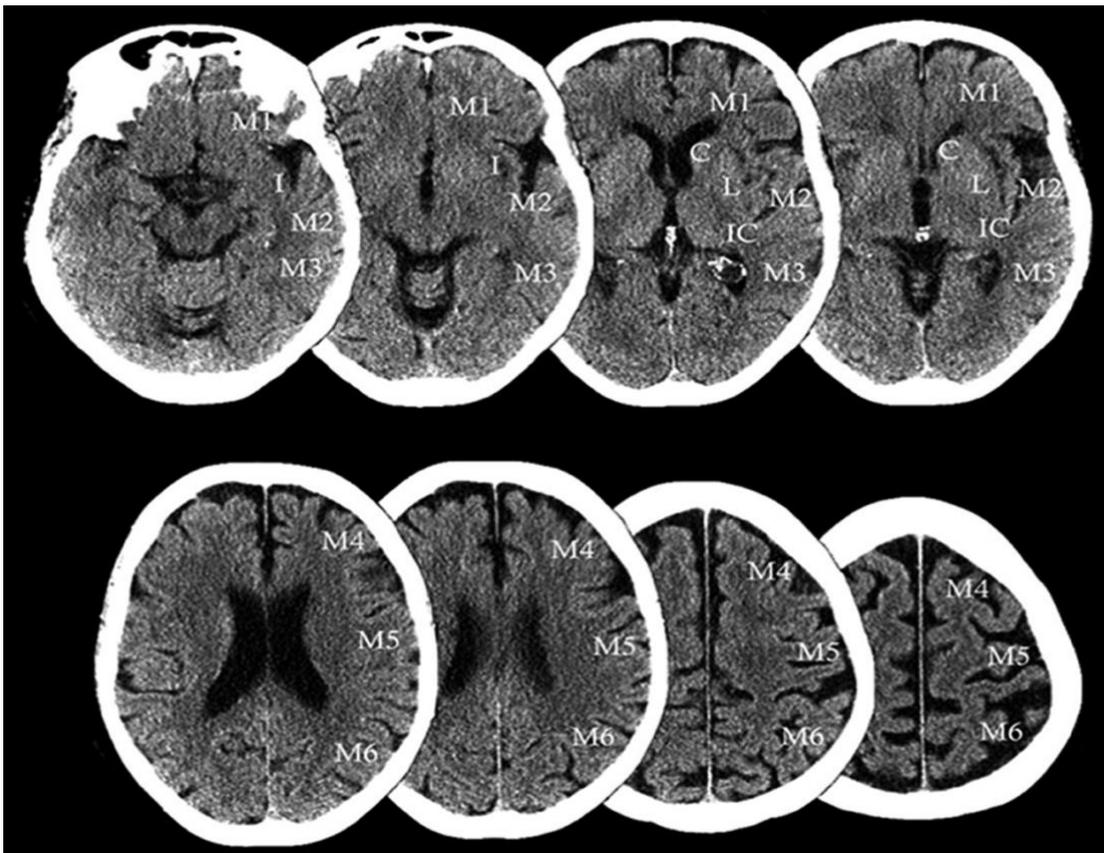


Figura 4. Imagen de las diferentes áreas de puntuación en la escala ASPECTS, obtenida del artículo "Neuroimaging in Acute Stroke", Bijoy K (2). M1-M6= diferentes territorios corticales irrigados por la Arteria cerebral media, C= caudado, I= ínsula, IC= cápsula interna, L= núcleo lenticular

Para determinar la extensión en el TC del infarto en los Ictus del territorio de la arteria cerebral media, y asesorar sobre el tratamiento, se utiliza la escala ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score). En esta escala se divide el cerebro en 10 regiones, como aparece en la figura 4, y se le da un punto a cada una de las regiones si no muestra signos precoces de isquemia ni hipodensidad establecida, por tanto, un TC simple con un ASPECTS de 10 se considera normal, y la extensión del infarto aumenta conforme la puntuación baja(9).

Angio-TC de troncos supra-aórticos y circulación intracraneal. Permite visualizar las arterias cervicales y craneales que nutren el cerebro, y proporciona información sobre el vaso que está ocluido, en el caso de que sea una arteria de grande o mediano calibre, y nos ayuda a tomar decisiones en el tratamiento de reperfusión agudo. El Angio-TC proporciona también información sobre otros aspectos como las características del trombo, el estado de las colaterales, que son las anastomosis que hay entre los propios vasos cerebrales y que establecen comunicaciones para suplir el flujo cerebral cuando el principal aporte está ocluido, y esta prueba nos permite además valorar otras patologías de los vasos craneales como arterioesclerosis, disecciones, u otro tipo de vasculopatías(8). En figura 5 podemos ver un ejemplo de Angio-TC de arterias cerebrales.



Figura 5. En la figura se puede observar una imagen de angio-TC de arterias cerebrales donde se muestra una oclusión a nivel de ACM derecha en el segmento M1.

TC de perfusión cerebral. Se obtiene, al igual que el Angio-TC, después de administrar contraste. El TC de perfusión, como se puede observar en la figura 6, se realiza con la adquisición de múltiples imágenes a lo largo de un tiempo, promediando el tiempo en el que entra y se lava el contraste, a través de fórmulas matemáticas, generando una estimación del flujo sanguíneo cerebral, el tiempo de tránsito medio y el volumen(8). Con estos datos se puede predecir en qué parte del cerebro ya se ha iniciado el proceso de muerte celular (tejido no salvable o *core del Infarto*), y en qué parte del cerebro existe disfunción eléctrica neuronal pero aún no se ha iniciado la muerte neuronal (tejido salvable mediante técnicas de reperfusión o *penumbra isquémica*). Por tanto, esta modalidad de TC ayuda a tomar decisiones en el tratamiento de reperfusión agudo del ictus.

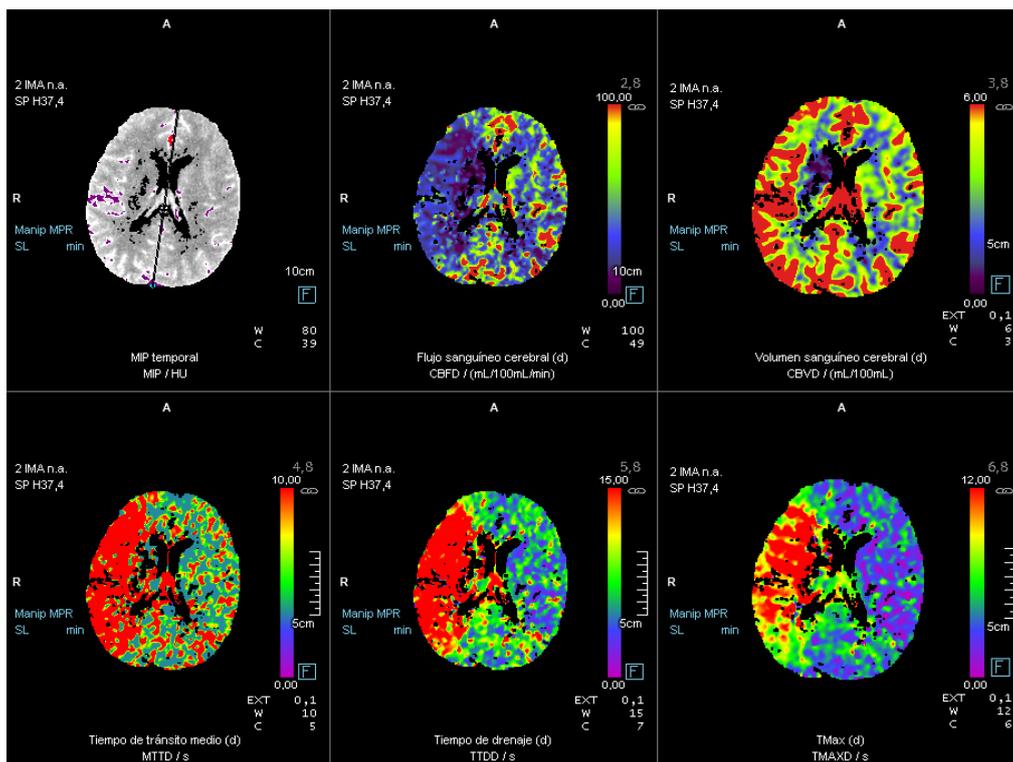


Figura 6. En la imagen se puede observar un estudio de perfusión cerebral realizado mediante TC donde principalmente valoramos: a) imagen superior del centro donde se observa una disminución del flujo cerebral en hemisferio izquierdo, b) imagen superior de la izquierda donde observamos un mapa de volumen cerebral, en este caso similar al contra lateral, y c) imagen inferior derecha donde se observa un aumento del tiempo de tránsito medio en el hemisferio derecho.

a) Tratamiento de reperfusión agudo

El IIA es una emergencia médica. El objetivo del tratamiento del ictus es restablecer el flujo cerebral en la zona afectada. El tratamiento de reperfusión agudo se debe realizar tan pronto como sea posible tras el ictus, y consta a su vez de dos tratamientos que se realizan, cuando es posible, de forma consecutiva, que son la trombólisis intravenosa y la trombectomía mecánica.

La trombólisis intravenosa se realiza con activador recombinante tisular del plasminógeno (rtPA) y puede administrarse, si no hay contraindicaciones, durante las 4.5 primeras horas desde la última vez visto bien. El uso del rTPA en el ictus isquémico agudo se aprobó en el año 1995, gracias al estudio NINDS (10), y actualmente se usa en todo el mundo, siendo una clara indicación en las guías clínicas de manejo del ictus isquémico agudo (11). A lo largo de los años tanto las contraindicaciones, como el tiempo máximo para administrar el tratamiento se han ido modificando, y actualmente si se cumplen determinadas características de imagen, el tratamiento se podría administrar hasta 9 horas. La principal complicación de este tratamiento es la transformación hemorrágica, con incidencia en torno al 4%, y que puede ser: sintomática, si aumenta la puntuación del NIHSS > 4 puntos o asintomática, si no hay variaciones importantes en la exploración.

La trombectomía mecánica (TM), es un tratamiento endovascular, en el que se extrae de forma mecánica, mediante diferentes dispositivos, el trombo que ocluye la arteria cerebral de grande o mediano calibre causante del ictus. Aunque se empezó a usar como tratamiento de esta patología varios años antes, en el año 2015 se publicaron 5 ensayos clínicos (12) en los que se comparaba el tratamiento con TM vs tratamiento estándar, demostrando un gran beneficio del tratamiento con TM, reduciendo significativamente la discapacidad a los 90 días, con un NNT para obtener beneficio de 2,6. Actualmente, si está indicado

por características clínicas y de imagen, este tratamiento se realiza en las primeras 24h desde la última vez visto bien en combinación, o no, con TIV. Como aparece en la figura 7, este sería la secuencia de tratamiento de reperfusión agudo en el ictus.

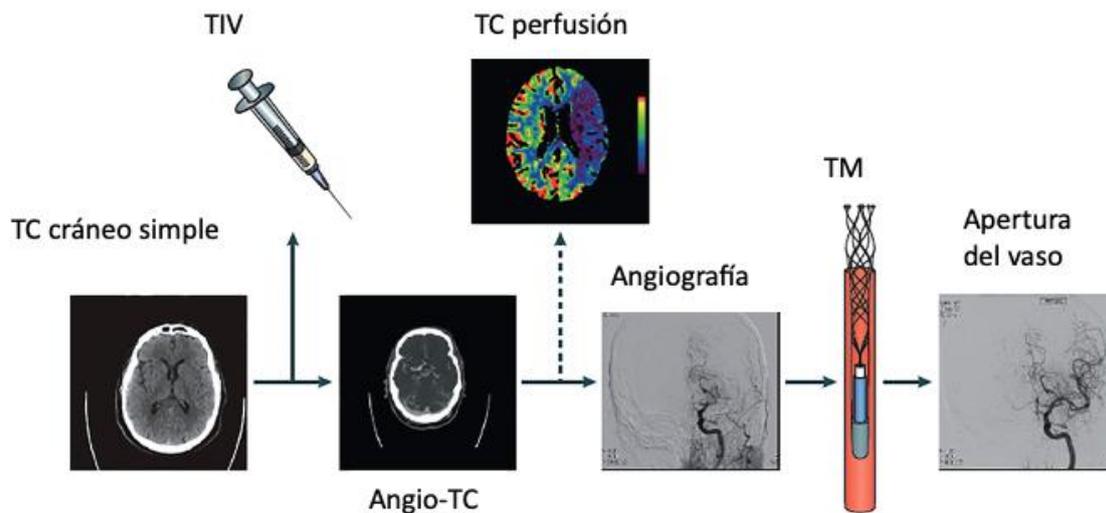


Figura 7. Resumen del tratamiento de reperfusión agudo del ictus isquémico. En primer lugar, se realiza el TC simple, una vez descartada hemorragia y si no hay contraindicaciones se pone el tratamiento con TIV, se realiza Angio-TC y TC perfusión, y si hay oclusión de gran vaso, se procede a la realización de arteriografía y TM, consiguiendo apertura del vaso y re-estableciendo la circulación. Imagen obtenida de Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke, Alejandro A. (3)

b) Tratamiento en prevención secundaria

El tratamiento del ictus isquémico agudo en prevención secundaria depende de la etiología del ictus. Además, siempre se recomienda control de los factores de riesgo vascular. En pacientes con ictus de etiología Aterotrombótico y lacunar el tratamiento es antiagregación, en pacientes con ictus cardioembólicos se recomienda anticoagulación, que dependiendo de la cardiopatía podría ser ACODS o anti-vitamina K. En otras etiologías menos frecuentes el tratamiento se deberá adaptar a cada caso. En pacientes con etiología indeterminada se

recomienda la antiagregación. Por otra parte, también en prevención secundaria, los pacientes podrían necesitar una intervención como podría ser la revascularización carotídea en pacientes con ictus de etiología aterotrombótica con estenosis de ACI significativa, o el cierre del FOP.

2. CÁNCER

2.1 Definición

El cáncer es un trastorno caracterizado por la alteración del equilibrio entre la proliferación y los mecanismos normales de muerte celular; su consecuencia es el desarrollo de un tumor que puede invadir y destruir los tejidos adyacentes, y diseminarse hacia sitios distantes, en los que se forman nuevas colonias, o propagación metastática. Con frecuencia esta anomalía conduce a la muerte del individuo por deterioro de la función de los órganos vitales(13).

2.2 Epidemiología

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo.

La IARC (International Agency for Research on Cancer), estimó que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 18,1 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo. Como podemos observar en la figura 1, los cánceres más frecuentemente diagnosticados son el de mama, seguido de pulmón y colon.

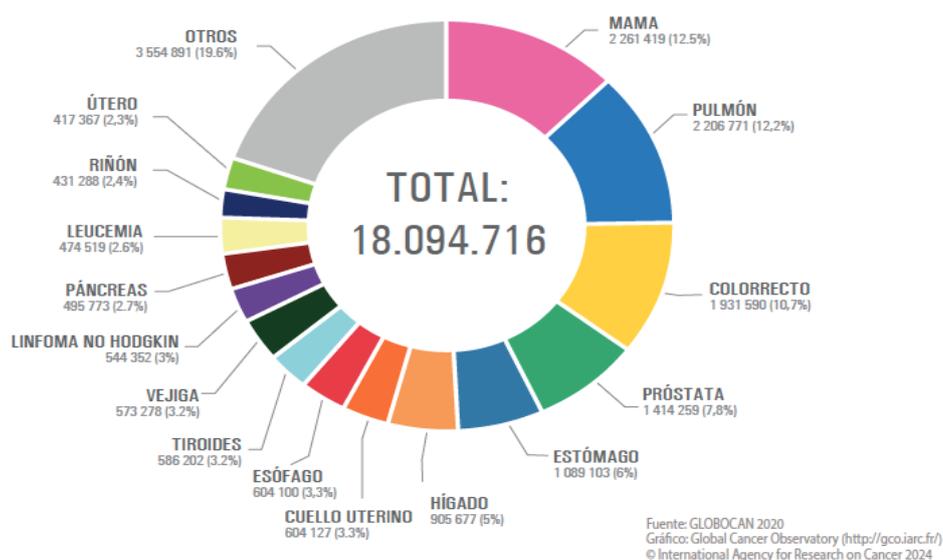


Figura 8. Cánceres más frecuentes diagnosticado en el mundo. Estimación para el año 2020, ambos sexos.

En España se estima que en el año 2024 el número de casos de cáncer diagnosticados alcance los 286664, siendo los más frecuentes colon y recto, seguidos de mama y pulmón. En las últimas décadas el número absoluto de cánceres diagnosticados ha aumentado a causa del aumento poblacional, el envejecimiento, la exposición a factores de riesgo y a la detección precoz.

A nivel mundial, el cáncer, es una de las principales causas de mortalidad, con aproximadamente 9.9 millones de muertes en el año 2020, y al igual que con la incidencia, se espera un incremento de la mortalidad por cáncer en los próximos años, estimándose en más de 16 millones en el año 2040. Los cánceres responsables del mayor número de fallecimientos a nivel mundial fueron el cáncer de pulmón, colorrectal, hepático, estómago y mama. En España en el año 2022, fallecieron 464417 personas por esta causa, suponiendo aproximadamente un cuarto de los fallecimientos, sólo por detrás de las enfermedades vasculares. A pesar de este incremento en el número de muertes, en las últimas décadas, la mortalidad por cáncer ha disminuido, debido a las

actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz y los avances terapéuticos.

En cuanto a la supervivencia a 5 años del diagnóstico de cáncer, en España en el periodo 2008-2013 fue del 55,3% en los hombres y 61,7% en mujeres.

Según los datos de la OMS, alrededor de un 1/3 de las muertes por cáncer son debidas a factores evitables, entre los que se encuentran: el tabaco, el exceso de peso, el consumo de alcohol, la exposición a radiación ultravioleta, mala alimentación, infecciones patógenas y sedentarismo(14).

2.3 Fisiopatología

La carcinogénesis es un proceso de varias etapas, la sucesión de estas etapas de forma escalonada se conoce como progresión tumoral, y es consecuencia, molecularmente, de la acumulación de lesiones genéticas.

Las principales dianas del daño genético en el desarrollo tumoral son cuatro clases de genes reguladores: los protooncogenes promotores del crecimiento, los genes supresores del crecimiento tumoral, los genes que regulan la muerte celular programada (Apoptosis), y los genes implicados en la reparación del ADN. Actualmente se conocen cientos de genes asociados al cáncer(13).

Existen siete cambios fundamentales en la fisiología celular que juntos determinan el fenotipo maligno:

- Autosuficiencia en señales de crecimiento
- Insensibilidad a señales inhibitoras del crecimiento
- Evasión de la apoptosis
- Defectos en la reparación del ADN
- Potencial replicativo ilimitado
- Angiogénesis mantenida
- Capacidad de invasión y metástasis.

2.4 Diagnóstico y estadificación del cáncer

Una vez se establece el diagnóstico de cáncer, clínico y por estudios complementarios, se necesita una confirmación anatomopatológica, que se obtiene mediante la obtención de una muestra de tejido, bien tras la extirpación del tumor o tras realización de una biopsia. Este diagnóstico, además de darnos una confirmación histológica, nos proporciona un diagnóstico molecular, que es imprescindible para determinar el tratamiento.

Una vez tengamos el diagnóstico debemos estadificar el cáncer en función de la extensión local, la afectación ganglionar y las metástasis. Esta clasificación es la llamada TNM, donde el componente "T" indica el tamaño del tumor o su invasión a estructuras locales; el componente "N" que señala el número y naturaleza de los grupos de ganglios linfáticos adyacentes al tumor con indicios de diseminación neoplásica, y un componente "M" que señala la presencia de metástasis locales o distantes. Según el TNM y el tipo de tumor, el cáncer se estadificará de I-IV, siendo el pronóstico, la supervivencia y el tratamiento diferente según el estadio.

2.5 Tratamiento del cáncer (15)

El tratamiento del cáncer ha evolucionado mucho en los últimos años, clásicamente los tumores se trataban con cirugía, quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia, solos o en combinación. Actualmente este abanico se ha ampliado y se incluyen otros tratamientos como son las terapias dirigidas, la inmunoterapia, y la terapia génica, y otros menos conocidos como son la nanomedicina, la terapia basada en exomas, o las células madre. Por otra parte, estos tratamientos se clasifican en tratamientos locales como podrían ser la cirugía y la radioterapia, o generalizados como la quimioterapia y la inmunoterapia.

El índice terapéutico es el grado de separación entre las dosis tóxicas y terapéuticas. La respuesta, definida como la reducción tumoral, es el indicador más inmediato del efecto farmacológico, para que tengan valor clínico, las respuestas deben traducirse en un beneficio clínico, y esto se determina por una mejoría en la supervivencia general, o al menos en el periodo libre de progresión.

Por consenso, una respuesta parcial se define como la disminución de al menos 50% de un tumor, la respuesta completa indica la desaparición del tumor; la progresión de la enfermedad se refiere al crecimiento de las lesiones en >25% respecto de la valoración inicial o a la mejor respuesta, o a la aparición de nuevas lesiones, y la enfermedad estable no se ajusta a ninguna de estas categorías.

A. Cirugía

En la actualidad, al menos 40% de los pacientes oncológicos se cura con una intervención quirúrgica. La extirpación del tumor produce beneficios importantes, como el control local de la neoplasia, conservación de la función del órgano, citorreducción y además aporta información para la estadificación de la enfermedad. Por lo general, la cirugía oncológica con intención curativa se planea para extirpar el tumor completo con un margen adecuado de tejido normal, tocar lo menos posible la lesión para prevenir la diseminación sanguínea y linfática, y disminuir el riesgo quirúrgico. Este tipo de operación se define como resección R0, sin embargo, las resecciones R1 y R2 tienen una definición patológica imprecisa por la presencia microscópica o macroscópica de tumor respectivamente en los márgenes de resección.

B. Radioterapia

La radiación ionizante rompe el DNA y genera radicales libres a partir del agua celular que pueden dañar las membranas, proteínas y organelos de las células.

Los rayos X y los rayos gamma son las formas de radiación ionizante más usuales en el tratamiento del cáncer. La radiación se cuantifica con base en la cantidad absorbida por el tumor en el paciente, no en la cantidad de radiación generada por la máquina. La unidad del Sistema Internacional (SI) para la radiación absorbida es el Gray (Gy): 1 Gy equivale a 1 J/kg de tejido. El efecto de la radiación depende de tres determinantes: dosis total absorbida, número de fracciones y tiempo de tratamiento. La radiación terapéutica se aplica de tres maneras: 1) teleterapia, con haces de radiación enfocados, generados a distancia y dirigidos al tumor dentro del paciente; 2) braquiterapia, con fuentes de radiación encapsuladas que se implantan dentro o junto a la neoplasia, y 3) terapia sistémica, con administración de radionúclidos por vía IV, pero dirigidos de alguna manera al sitio del tumor. La teleterapia con rayos X o fotones de rayos gamma es la forma más usual de radioterapia.

C. Fármacos quimioterápicos citotóxicos

Se trata de compuestos que actúan sobre todo en la estructura del DNA o la segregación del mismo como cromosomas durante la mitosis. La quimioterapia puede administrarse como coadyuvante, es decir, tras la intervención quirúrgica o la radiación incluso después que se ha resecado todo el tumor clínicamente aparente, y lo que procura es eliminar el tumor clínicamente no manifiesto que pudo haberse diseminado. La quimioterapia neoadyuvante se refiere a la administración de quimioterapia antes del procedimiento quirúrgico o a la radiación local. La quimioterapia se emplea de manera sistemática en regímenes de dosis "convencionales", en general, tales dosis producen efectos secundarios agudos reversibles que consisten principalmente en mielosupresión transitoria, y toxicidad gastrointestinal.

D. Hormonoterapia

Estas moléculas son fármacos dirigidos a un receptor hormonal, cuando se unen a sus ligandos, estos receptores pueden alterar la transcripción génica y en ciertos tejidos inducir la apoptosis. Dentro de este grupo de fármacos se encuentran el tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasa, y los fármacos que producen supresión androgénica usados en el cáncer de próstata.

E. Terapias dirigidas

En la mayoría de los casos, los antineoplásicos dirigidos actúan mediante interrupción de las vías de señalización mediadas por factor de crecimiento celular.

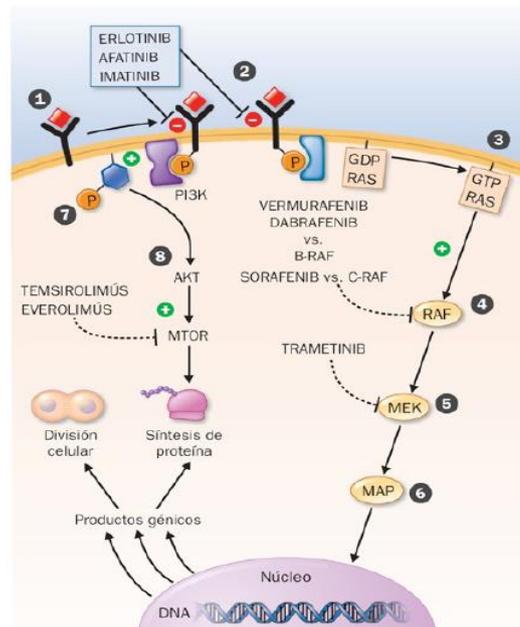


Figura 9. Mecanismo de acción de los fármacos usados en la terapia dirigida.

Como se puede ver en la figura 9, después que un factor de crecimiento se une con su receptor relacionado (1), en muchos casos se activa la tirosina cinasa, sobre todo después de la dimerización de los receptores (2). Esto conduce a la autofosforilación del receptor y acoplamiento de proteínas "adaptadoras". Una

vía importante se activa después del intercambio de GDP por GTP en la familia RAS de productos protooncogénicos (3). GTPRAS activa la cinasa prontooncogénica RAF (4), lo que inicia la cascada de fosforilación de las cinasas (5, 6) que al final emiten señales a los reguladores de la función génica para producir transcritos que activan la progresión del ciclo celular y aumentan la síntesis de proteínas. En paralelo, los receptores para tirosina fosforilados pueden activar la fosfatidilinositol3cinasa para producir el fosfatidilinositol-3-fosfato de lípido fosforilado (7). Esto conduce a la activación de la cinasa de AKT (8), que a su vez estimula la cinasa del "blanco de rapamicina" en mamíferos (mTOR), la cual aumenta de manera directa la traducción de moléculas de mRNA clave para los productos que regulan el crecimiento celular.

F. Terapias biológicas

Dentro de las terapias mediadas por anticuerpos tenemos, los anticuerpos reguladores tumorales dirigidos contra células tumorales de manera directa o indirecta para modular funciones intracelulares o atraer células inmunitarias o estromales como podría ser el Rituximab, y los anticuerpos inmunorreguladores dirigidos contra antígenos expresados en las células tumorales o células inmunitarias del huésped para modular la capacidad de respuesta inmunitaria del huésped ante el tumor, como podría ser el Pembrolizumab.

3. CÁNCER Y ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

3.1 Epidemiología

Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de tener un ictus. Según el estudio realizado por Nicholas G. Zaorsky et al., en el que se incluyeron más de 7,5 millones de pacientes con cáncer, estos pacientes tienen el doble de riesgo de

tener un ictus que la población general(16). Un estudio de autopsias realizado por Graus F. et al. reveló que, de 3426 pacientes con cáncer, el 14.6% tenían enfermedad cerebrovascular (17).

El riesgo de ictus y su mortalidad en los pacientes con cáncer depende de la edad, el tipo de cáncer y el tiempo desde el diagnóstico. Así, la tasa de mortalidad estandarizada por ictus (SMR) es mayor en aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer más jóvenes (pacientes menores de 39 años la SMR es de 81,09 vs 1,84 en mayores de 80 años), y algunos tipos de cáncer como el cáncer gastrointestinal superior y los tumores cerebrales tienen una SMR en el primer año tras el diagnóstico de cáncer más elevada que el resto (16).

Por otra parte, en un estudio poblacional danés en el que se incluyeron 85893 pacientes con ictus, se establece que la prevalencia de cáncer oculto en pacientes con ictus (definido como cáncer desconocido diagnosticado dentro del primer año después del ictus) fue de 25/1000 personas-año en mujeres, y de 29,5/1000 personas-año en hombres, lo que supone un riesgo un 52% más alto que en la población general con un Hazard ratio de 1.52 (IC 1.45; 1.59) (18).

3.2 Fisiopatología

El ictus, como se ha comentado anteriormente, tiene comorbilidad con el cáncer, por una parte, porque tienen factores de riesgo comunes, y por otra porque los pacientes con cáncer tienen elementos predisponentes a tener un ictus. La razón exacta de porque el cáncer aumenta el riesgo de ictus es desconocida y probablemente multifactorial.

Dentro de la fisiopatología, podemos clasificar los factores predisponentes a tener un ictus en pacientes con cáncer en: efectos directos del tumor, coagulopatía, efectos secundarios de los tratamientos y otros.

a) Efectos directos del tumor

Dentro de este apartado se encuentra la invasión directa o compresión de venas y arterias por el tumor, como en los tumores cerebrales o aquellos con metástasis cerebrales y leptomeníngicas; tumores que se originan en los propios vasos, como la linfomatosis intravascular; y embolismos procedentes del tumor como puede ser el caso de tumores cardíacos y pulmonares (19).

b) Coagulopatía

Los estados de hipercoagulabilidad son una de las principales causas relacionadas con el ictus. Esta hipercoagulabilidad se produce por diversos factores: factores procoagulantes expresados por el tumor, respuesta inflamatoria en el huésped y factores extrínsecos (19).

La fisiopatología por el que se produce es compleja, y varía según el tipo de cáncer, figura 10. Existen 5 mecanismos principales por los que se produce este estado de hipercoagulabilidad. En primer lugar aumentan los factores procoagulantes como el factor tisular; en segundo lugar las vesículas extracelulares derivadas de las células cancerígenas están elevadas, y estas vesículas pueden poner en marcha la cascada de la coagulación; en tercer lugar las trampas extracelulares de neutrófilos que forman parte de la respuesta inmune y promueven la activación de las plaquetas y de los factores de la coagulación están sobre activadas; en cuarto lugar la actividad plaquetaria es anormal, aumentando la agregación; y por último la integridad endotelial de los vasos está alterada(20). Además de estos mecanismos puede haber otros implicados como son la expresión por el propio tumor de inhibidores de la fibrinólisis y citoquinas inflamatorias, o fármacos con efectos procoagulantes. En general estas alteraciones de la hemostasis en el cáncer propician el crecimiento, la supervivencia y la diseminación del tumor(20).

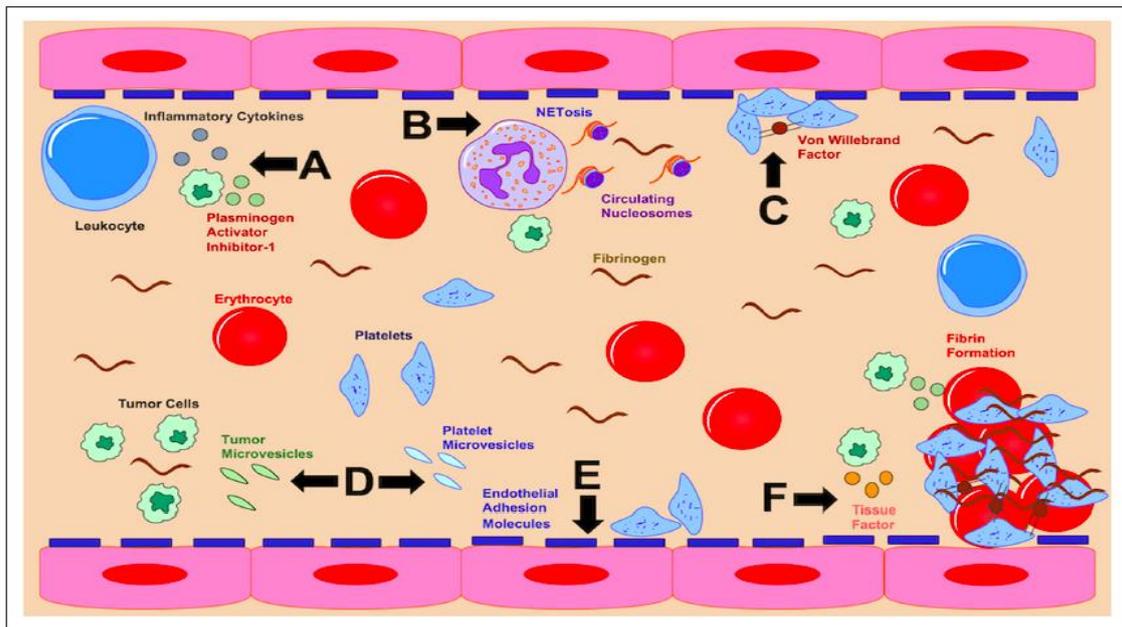


Figura 10. En esta figura extraída del artículo "Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source", se resume la fisiopatología del estado de hipercoagulabilidad explicado arriba.

El mecanismo por el que este estado de hipercoagulabilidad produce un ictus es diverso, y se incluyen diferentes entidades:

- La endocarditis no bacteriana, o endocarditis marántica, se define como una vegetación en las válvulas cardíacas formada por agregados estériles de plaquetas y fibrina, y una de sus principales causas es el cáncer. Se produce principalmente en válvulas izquierdas y produce embolismos sistémicos y cerebrales, produciendo ictus isquémicos(19). En un estudio de ecocardiografía, en el que se incluyeron 200 pacientes con cáncer, se diagnosticó endocarditis marántica en un 19% de los pacientes(21), en otro estudio se vio que el principal mecanismo de ictus isquémico en los pacientes con cáncer era la endocarditis marántica, y en la mayoría de los casos se diagnosticaban en estudios post-mortem.
- También la coagulación intravascular diseminada (CID), es una coagulopatía, relativamente frecuente en pacientes con cáncer avanzado y puede ser causa de ictus isquémicos y hemorrágicos(19).

- Finalmente teniendo en cuenta que un 20% de los pacientes con cáncer tiene una trombosis venosa profunda, y el 25% de la población tiene un FOP, un mecanismo a tener en cuenta es el embolismo paradójico(20).

c) Efectos secundarios de los tratamientos

La quimioterapia, la radioterapia y otros tratamientos usados comúnmente en el tratamiento del cáncer como la hormonoterapia, se han asociado con el riesgo de ictus.

La *quimioterapia* se ha asociado con trombosis venosas y arteriales, y esto se debe a que puede producir alteraciones en el endotelio de los vasos y alterar la coagulación y factores de hemostasis(22). En general el riesgo de ictus asociado a la quimioterapia es bajo, pero hay determinados compuestos en los que su asociación es elevada, como son L-asparaginasa, metotrexate, 5-fluoracilo, y los platinos, especialmente el cisplatino(22).

Dentro de la *hormoterapia*, la asociación entre tamoxifeno e ictus ha sido la más ampliamente estudiada. Se ha visto que aumenta el riesgo de ictus en pacientes curadas de un cáncer de mama de manera aislada o asociado a otros factores como la hipertensión. Por otra parte, la terapia de deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata, se ha visto que aumenta el riesgo de ictus, en tres estudios realizados a gran escala(19).

La *radioterapia*, sobre todo de cabeza y cuello, también se ha relacionado con el ictus, ya que uno de sus principales efectos es la vasculopatía y la arterioesclerosis acelerada, normalmente con latencia de años entre el tratamiento y el ictus. Esta afectación se produce por daño en el endotelio y por alteración de los vasa-vasorum. En aquellos pacientes que se han sometido a radioterapia se produce una ateromatosis, y subsecuente estenosis de los troncos supraórticos. Además, principalmente, en niños supervivientes

sometidos a RT de cabeza y cuello, produce una vasculopatía que incluye estenosis, malformaciones vasculares y síndrome SMART (Stroke-like Migraine After Radiation Therapy)(23)(19).

Fármaco	Indicación habitual	Complicación cerebrovascular habitual
L- asparaginasa	Terapia de inducción de la leucemia aguda.	Trombosis venosa cerebral (SLS). A veces, trombosis arteriales corticales o subcorticales.
Cisplatino	Quimioterapia sistémica.	Trombosis arterial, con niveles aumentados del factor vW.
Tamoxifeno	Cáncer de mama.	Dudoso papel trombogénico.
Bevacizumab	Quimioterapia sistémica (diana, factor de crecimiento endotelial).	Trombosis o hemorragia cerebral o sistémica.
Doxorubicina	Quimioterapia sistémica.	Embolismo por trombo mural por miocardiopatía tóxica.
Interleukina-2	Modificador de la respuesta biológica para estimular el sistema inmunitario.	Episodios AIT-like.
Mitomicina Compuestos de platino Bleomicina Gemcitabina	Tratamiento de los adenocarcinomas.	Síndrome microangiopático trombótico, SUH-like.
Citotóxicos variados Factor estimulante de colonias de granulocitos Inmunoterapia	Quimioterapia sistémica o intratecal.	PRES.
SLS: seno longitudinal superior; vW von Willebrand; AIT: ataque isquémico transitorio; SUH: síndrome urémico hemolítico; PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible.		

Figura 11. Quimioterápicos asociados con riesgo de ictus. Extraída del tema Ictus y complicaciones cerebrovasculares en pacientes con cáncer (22).

d) Otras causas

Los pacientes con cáncer suelen estar inmunodeprimidos y pueden padecer infecciones oportunistas que favorecen los ictus. Los microorganismos que más frecuentemente se asocian con este riesgo son el H.Pylori, C. pneumoniae, Mycoplasma, Haemophilus influenzae, Virus de Epstein-Barr, Virus herpes simple y Citomegalovirus, así como algunas infecciones fúngicas. El mecanismo propuesto es la alteración vascular por la propia infección, embolismos sépticos

por endocarditis, y la respuesta inflamatoria sistémica. Finalmente, los procedimientos invasivos a los que se someten muchos pacientes con cáncer aumentan el riesgo de ictus, sobre todo la resección de tumores cerebrales (19).

3.3 Etiología

Como hemos mencionado anteriormente, según la clasificación TOAST, los ictus pueden tener 5 etiologías diferentes: aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, de causa inusual y de etiología indeterminada o criptogénico.

A diferencia del resto de la población, en los pacientes con cáncer la arterioesclerosis y la enfermedad de pequeño vaso suponen sólo un 25% de la etiología de los ictus. En estos pacientes la causa más frecuente es la criptogénica, que puede alcanzar hasta un 50%, al contrario que en la población general de ictus donde sólo supone el 30% de los casos(24). Además, algunos artículos sugieren que este grupo de pacientes con etiología criptogénica se diferencian del resto de pacientes con ictus, e incluso con ictus y cáncer con otras etiologías (24).

Por otra parte, dentro de los ictus de etiología indeterminada o criptogénica existe una entidad denominada ESUS (Embolic stroke of undetermined source), que son ictus no lacunares con infarto de apariencia embólica y en los que no se encuentra causa después de realizar un estudio completo. Dentro de los pacientes con diagnóstico de ESUS, se pueden diferenciar varios subgrupos, siendo uno de estos subgrupos los ictus asociados a cáncer(20).

3.4 Laboratorio

En los estudios que se han realizado en pacientes con ictus y cáncer con enfermedad activa, uno de los datos de laboratorio más característicos es el

dímero D elevado. El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis. Esta asociación de niveles elevados de dímero D en pacientes con ictus y cáncer se ha demostrado en muchos estudios. Otros valores de laboratorio que se encuentran elevados en los pacientes con ictus son los niveles de proteína C reactiva, y el fibrinógeno, así como niveles de hematocrito o hemoglobina bajos. En cuanto a los niveles de corte para predecir si hay una neoplasia oculta en pacientes con ictus o si el ictus está relacionado con el cáncer, varían según los estudios.

3.5 Imagen

Con respecto a las características de imagen, es característico que los pacientes con ictus y cáncer suelen tener infartos de apariencia embólica y multiterritoriales como se observa en la figura 12, afectando tanto a circulación anterior y posterior.

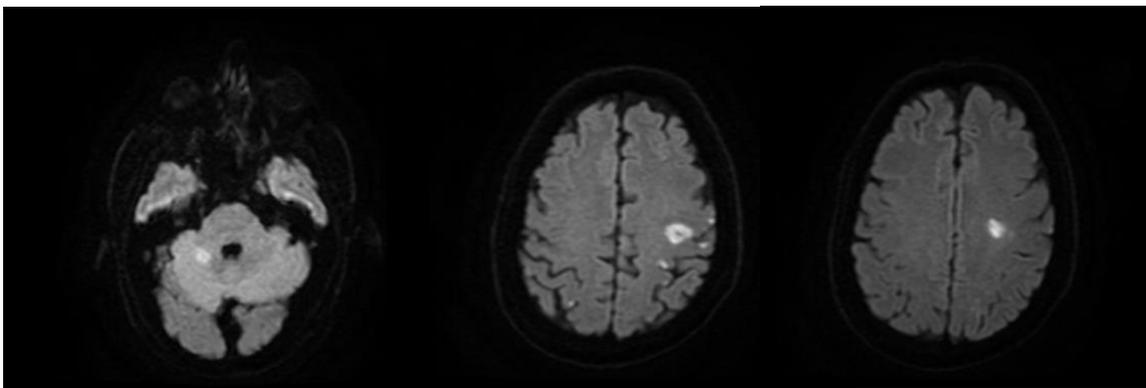


Figura 12. Imagen de Resonancia magnética en secuencia difusión donde se observan infartos agudos en diferente estadio de evolución y en múltiples territorios vasculares territorios vasculares.

3.6 Tratamiento

a) Tratamiento de reperfusión agudo

El tratamiento de reperfusión agudo del ictus, como se ha comentado en la primera parte de la introducción, es fundamental para la recuperación funcional de los pacientes y constituye una urgencia médica.

Existen muy pocos estudios en los que se analice la seguridad y eficacia de este tratamiento en los pacientes con cáncer. En general la TIV se recomienda, en las guías de uso clínico, en pacientes con cáncer siempre que no tengan contraindicaciones como: coagulopatías, sangrado activo o cirugía reciente, tumores intracraneales, neoplasias gastrointestinales, lesiones susceptibles de sangrado, y una supervivencia estimada mayor a 6 meses(25). Para la TM se tiene en cuenta, en el caso de que esté indicada, que no haya contraindicaciones para el procedimiento en sí, y la supervivencia, que como en la TIV, se debe estimar mayor a 6 meses.

En un estudio, publicado en el año 2021, en el que se incluían 1338 pacientes con ictus sometidos a tratamiento de reperfusión agudo, de los cuales 62 tenían cáncer activo (4,6%), se observó que el pronóstico funcional a los 3 meses era peor en los pacientes con cáncer activo con una media de mRS de 4, y con un mRS bueno (0-2) en el 36,4% de los pacientes con cáncer activo vs el 60,7% de los pacientes sin historia de cáncer, $p < 0,002$. En ese mismo estudio se vio que los pacientes con cáncer activo tenían peor supervivencia tanto a los 3, como al seguimiento a los 6 meses(26).

En otro estudio de cohortes en el que se incluyen sólo pacientes tratados con TIV, se observó, en el análisis multivariante, que los pacientes no tenían mayor mortalidad intrahospitalaria, pero sí mayor riesgo de hemorragia sintomática (OR= 1.60; 95% CI= 1.17-2.17)(27).

Finalmente, otro estudio incluye 329 tratados con TM, de los cuales 19 tenían un ictus relacionado con cáncer, se compara este grupo con los subgrupos de pacientes que cumplían criterios de ictus cardioembólicos y aterotrombóticos. En este estudio había diferencias en cuanto a variables de pronóstico en: tasa de recanalización, mortalidad hospitalaria, mRS 0-2 a los 3 meses, y mortalidad a los 3 meses, siendo siempre desfavorable para el grupo de pacientes con ictus y cáncer(28).

b) Tratamiento en prevención secundaria

Hasta el momento no se han presentado en las guías de uso clínico ni hay ensayos concluyentes sobre el tratamiento en prevención secundaria en los pacientes con ictus y cáncer de etiología criptogénica, es decir, en los que no se ha encontrado otra causa.

Hasta ahora se han realizado varios ensayos clínicos comparando AAS vs Enoxaparina en los que no se han observado diferencias en cuanto a recurrencia de Ictus, ni otras variables de pronóstico. En el ensayo clínico NAVIGATE ESUS en el que se incluían pacientes con ESUS (Embolic stroke of Undetermined source) de los cuales un 7,5% tenía cáncer, se comparaba Rivaroxaban frente a AAS, en este ensayo no se observó una disminución de la recurrencia de ictus, pero sí un aumento de los sangrados en el grupo de Rivaroxaban. En el caso de los pacientes en los que se demuestre que tienen una endocarditis no bacteriana sí que estaría indicada la anticoagulación(19)(20).

Con estos datos, podemos resumir que, el tratamiento en prevención secundaria en los pacientes con cáncer e ictus sería, en primer lugar, el tratamiento indicado por la causa del ictus en el caso de que la hubiera. En el caso de que el ictus sea de etiología criptogénica, el manejo más conservador sería tratamiento con AAS a largo plazo; en el caso de que consideremos que el

paciente tiene un estado protrombótico, o cuando tenga ictus recurrente, la indicación sería anticoagulación.

A la hora de elegir el fármaco para la anticoagulación, clásicamente los pacientes con cáncer se han anticoagulado con heparina, dadas las interacciones de los fármacos anti-vitamina K, pero un metaanálisis reciente realizado en pacientes con cáncer y trombosis venosa profunda concluye que los anticoagulantes de acción directa (ACODS) tienen similar eficacia que los antivitamina-k y ventajas como la heparina (menos interacciones y vida media más corta), y además se administran vía oral , por este motivo los ACODS se están posicionando como fármacos de elección en estos casos(19). Si extrapolamos estos datos al ictus, los fármacos de elección para anticoagular a largo plazo en los pacientes con ictus y cáncer, serían los ACODS, aunque a corto plazo hasta estabilización de la enfermedad y los tratamientos se utilicen heparinas.

4. ICTUS Y CÓDIGO ICTUS EN LA REGIÓN DE MURCIA Y EN EL HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA

El Código Ictus (CI) es un protocolo de actuación diseñado para mejorar la atención a pacientes que sufren esta enfermedad. Su objetivo principal es reducir el tiempo de respuesta desde la aparición de los síntomas hasta el tratamiento efectivo, lo que es crucial para minimizar las secuelas y mejorar el pronóstico del paciente. El proceso comienza cuando un paciente presenta síntomas compatibles con ictus, los servicios de emergencias (061) son alertados, y tras contactar con el neurólogo de del hospital de referencia para ictus, se activa el CI. Una vez activado, se prioriza el transporte del paciente al hospital más cercano que cuente con un equipo especializado en el manejo del

ictus. En la Región de Murcia, el Hospital Virgen de la Arrixaca es uno de los centros de referencia, junto con el Hospital Santa Lucía de atención al IIA.

Al llegar al hospital, el equipo ya está preparado para recibir al paciente. Se realiza una exploración neurológica que incluye la escala NIHSS, se monitorizan constantes, se extrae una analítica básica (que incluya glucemia, hemograma y coagulación) y se transporta al paciente a la sala de radiología para la realización del protocolo de imagen de CI (que incluye TC simple, Angio-TC y TC perfusión).

Una vez descartada hemorragia y otras causas se procede al tratamiento de reperfusión agudo del ictus, con trombólisis intravenosa y/o trombectomía mecánica. Tras este proceso, que se debe realizar en menos de 60 minutos e idealmente en menos de 30 desde la llegada del paciente al hospital, el paciente ingresa en la Unidad de ICTUS (UI) o en UCI. Todos los pacientes que ingresan en la UI de HCUVA permanecen 24-48h, en esta unidad donde se dispone de enfermería y médicos especializados en la atención al Ictus. Trascorrido ese tiempo los pacientes que pertenecen a otras áreas se trasladan a su hospital y los pacientes pertenecientes al área I, salen a planta de hospitalización donde continúan los cuidados, se inicia la rehabilitación y se realiza el estudio.

El Plan de Atención al Ictus en la Región de Murcia se puso en marcha en el año 2006, para mejorar la atención al ictus en esta comunidad. El Código Ictus (CI) se puso en marcha en la Región en el año 2008 con el fin de que los pacientes de todas las Áreas de Salud pudieran acceder, en el menor tiempo posible, a los dos hospitales donde se realizaba el tratamiento agudo del ictus. En el año 2007 ya se había iniciado el tratamiento con TIV en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) y en el 2008 en el Hospital Santa María del Rosell en Cartagena. Además, se crearon las Unidades de Ictus en ambos hospitales. En el año 2010 se puso en marcha el tratamiento con trombectomía mecánica en el HCUVA. En el año 2016 se llevó a cabo un ciclo completo de evaluación y

mejora de los tiempos del CI intrahospitalario en el HCUVA, y además se realizó una ampliación de la Unidad de Ictus en el año 2017, y posteriormente en el año 2023, con el fin de atender a la demanda creciente de pacientes con ictus. En el año 2020 se inició la implantación del sistema de Teleictus en la Región de Murcia, con el fin de mejorar los tiempos hasta el inicio del tratamiento en zonas más alejadas de los centros de referencia y garantizar la equidad entre las diferentes áreas de salud; actualmente está presente en 3 áreas, pero el objetivo es que se implemente en todas las áreas de salud. Actualmente el siguiente avance que queda pendiente en el manejo del ictus en la región de Murcia, es realizar tratamiento del ictus en ventana extendida, que implica tratamiento hasta 9h con TIV y en 24h con TM.

Dada la importancia que tiene conocer el resultado de la aplicación de los tratamientos del ictus agudo en nuestra región, desde el año 2018 se dispone en el sistema informático *Selene* con la herramienta workflow que desarrolla el flujo de trabajo desde que llega el paciente a Urgencias hasta el ingreso en la UI. Esta herramienta se combina con la base de datos de pacientes con ictus agudo (BADIMUR) y con un cuadro de mandos que permite la evaluación y análisis rápido de los resultados del proceso.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El ictus isquémico agudo en pacientes con cáncer, como se puede valorar a lo largo de la introducción, se podría considerar un subtipo específico etiológico de ictus, ya que presenta características muy particulares, que lo diferencian del resto de la población con ictus sin cáncer.

Estas diferencias, radican principalmente en el mecanismo de producción del ictus, en el que existen a su vez diferentes submecanismos como puede ser el estado de hipercoagulabilidad, pero también otros como los efectos directos del tumor, o las complicaciones de los tratamientos. Todo esto hace que estos pacientes tengan características clínicas y analíticas diferentes al resto de la población con ictus sin cáncer.

Por otra parte, el pronóstico de estos pacientes tras el ictus también difiere del resto de la población con ictus sin cáncer, con mayor mortalidad y peor funcionalidad a medio plazo, suponiendo además un hito que cambia el curso de su enfermedad.

Todo ello nos lleva a pensar, que tanto el manejo durante el momento agudo con tratamiento de reperusión, así como el tratamiento en prevención secundaria deberían ser diferentes, además se debería dar una respuesta en cuanto a pronóstico, cuando nos situamos delante de estos pacientes.

En esta situación que nos encontramos con la literatura publicada hasta el momento, la motivación y la justificación para la realización de este trabajo es que podamos conocer mejor a nuestra población con ictus y cáncer, determinar en qué pacientes el mecanismo etiológico del ictus es el propio cáncer, y conocer la respuesta de estos pacientes al tratamiento de reperusión agudo.

HIPOTESIS

La hipótesis de este trabajo es que la subpoblación de pacientes con ictus y cáncer presentan características específicas, y la respuesta al tratamiento de reperfusión agudo y el pronóstico son diferentes al resto de la población con ictus sin cáncer.

OBJETIVOS

El **objetivo principal** es describir las características clínicas de la subpoblación de pacientes con ictus y cáncer.

Los **objetivos secundarios** son:

1. Comparar las características basales, clínicas, radiológicas, analíticas y propias del ictus, entre los pacientes con ictus y cáncer y el resto de pacientes con ictus sin cáncer.
2. Comparar el subgrupo de pacientes con ictus y cáncer sometidos a tratamiento de reperfusión agudo con la población de pacientes con ictus sin cáncer que han recibido este tratamiento y comparar, dentro de este subgrupo, características del ictus y del tratamiento, y el pronóstico funcional a medio plazo.
3. Determinar la mortalidad y el pronóstico en los pacientes con ictus y cáncer.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo, de una muestra consecutiva de pacientes con ictus agudo y cáncer.

Se realiza un análisis comparativo de estos pacientes, con el resto de la población de pacientes con ictus sin cáncer.

2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se selecciona de manera retrospectiva una muestra de pacientes ingresados por Ictus isquémico agudo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), con diagnóstico previo de cáncer o diagnosticado durante el ingreso. Se incluyen pacientes entre el año 2018 y el año 2022.

Criterios de Inclusión:

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico final de ictus isquémico agudo o AIT durante el ingreso
- Cáncer conocido al ingreso o diagnosticado durante el ingreso por ictus.
- Ingresados en neurología o en otra área, pero valorados por neurólogo durante el ingreso.

Criterios de Exclusión:

- Imposibilidad de recuperar la historia clínica o datos en la historia poco consistentes.

- Fallecimiento previo al diagnóstico definitivo (anatomopatológico) de cáncer.

Se define *cáncer con enfermedad activa* como aquellos pacientes diagnosticados de cáncer durante el ingreso por ictus o en los 6 meses previos, que lleven tratamiento para el cáncer, o que tengan un cáncer en progresión o metastásico en el momento del ictus.

El análisis comparativo se realiza con la población general de Ictus sin cáncer en el periodo de tiempo determinado.

Fuentes de datos

El servicio de NRL tiene un registro de pacientes con diagnóstico de ictus y cáncer desde el año 2009 hasta la actualidad. El año 2009 fue cuando se empezó a realizar tratamiento de reperfusión agudo del ictus en nuestro hospital.

Estos pacientes se obtuvieron de varias fuentes:

- Sección de documentación del hospital. Donde nos proporcionaron pacientes que tenían ambos diagnósticos.
- Base de datos Badisen realizada en el servicio de neurología en colaboración con la SEN (Sociedad Española de neurología entre los años 2009 y 2017).
- Base de datos de pacientes con ictus tratados con trombectomía mecánica, realizada conjuntamente por el servicio de Neurología y la sección de Neurorradiología vascular intervencionista entre el año 2009 y 2017.
- Base de datos Badimur, que es la base de datos actual donde se registran todos los pacientes ingresados por Ictus en HCUVA.

Tras este cribaje inicial, finalmente se seleccionaron los pacientes con ictus isquémico agudo entre el año 2018 y 2022. El motivo de restringir el estudio a este periodo fue que los datos necesarios para el mismo estaban mejor cumplimentados en las historias clínicas durante estos años, los tratamientos tanto del ictus como del cáncer han variado muchísimo en los últimos años, y los grupos eran más homogéneos y comparables.

Cálculo de la muestra

En este estudio se incluyeron todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión durante el periodo de tiempo estipulado, por lo que no se calculó el tamaño muestral de manera estadística.

3. VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- NHC
- ÁREA DE SALUD
- EDAD
- SEXO
 - 0. Hombre
 - 1. Mujer

VARIABLES CLÍNICAS BÁSALES

- HTA
 - 0. No
 - 1. Si
- DM2
 - 0. No
 - 1. Si
- DLP
 - 0. No

1. Si
- TABAQUISMO
 0. No
 1. Si
 2. Exfumador
- CARDIOPATÍA ISQUÉMICA
 0. No
 1. Si
- CARDIOPATÍA EMBOLÍGENA PREVIA
 0. No evidencia
 1. FA/Flutter no valvular
 2. Otra
- FOP
 0. No
 1. Si
- ICTUS PREVIO
 0. No
 1. AIT
 2. Hemorragia
 3. Isquémico
- ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER
 1. Si
 2. No
- ANTIAGREGACIÓN PREVIA
 0. No
 1. AAS
 2. Clopidogrel
 3. AAS+Clopidogrel
 4. Otro antiagregante
- ANTIAGREGACIÓN PREVIA RECODIFICADA
 0. No
 1. Si
- ANTICOAGULACIÓN PREVIA
 0. No
 1. AntiVitK
 2. Dabigatran
 3. Rivaroxaban

4. Apixaban
 5. Edoxaban
 6. Heparinas
 7. Otros
- ANTICOAGULACIÓN PREVIA RECODIFICADA
 1. No
 2. Si
 - SITUACIÓN BASAL mRS
 - ECOG BASAL AL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER
 - ECOG EN LA SEMANA PREVIA AL ICTUS
 - SITUACIÓN DE LA ENFERMEDAD TUMORAL EN EL MOMENTO ACTUAL
 0. Diagnóstico
 1. Respuesta
 2. Estable
 3. Progresión
 4. NED (adyuvancia, neoadyuvancia)
 5. Enfermedad oligometastásica con tratamiento local con intención curativa
 - FECHA DIAGNÓSTICO CÁNCER
 - TIPO DE TUMOR
 1. Mama
 2. Pulmón
 3. Gástrico/Colon/Páncreas
 4. Próstata
 5. Leucemia/Linfoma
 6. SNC
 7. Otros
 - ESTADIO DEL TUMOR AL DIAGNÓSTICO
 - ESTADIO DEL TUMOR EN EL MOMENTO DEL ICTUS
 - CÁNCER METASTÁSICO
 0. No
 1. Si
 - LOCALIZACIONES METASTÁSICAS EN EL MOMENTO DEL ICTUS
 1. Hueso
 2. Hígado
 3. Pulmón
 4. Ganglionar

5. SNC
 6. Otra
 7. Varias localizaciones
- ENFERMEDAD PREVIA EN SNC
 1. No
 2. Si
 - TRATAMIENTO PREVIO PARA ENFERMEDAD SNC
 0. No
 1. Cirugía
 2. Radioterapia
 3. Tratamiento sistémico
 - TIPO DE RADIOTERAPIA PREVIO UTILIZADO
 0. No tratamiento
 1. Holocraneal
 2. Craneal localizada
 3. Radiocirugía/SBRT
 4. Otro tipo
 - ENFERMEDAD ACTUAL SNC
 0. No
 1. Si, conocida previamente.
 2. No, diagnosticada concomitantemente al Ictus.
 - INTENCIÓN TRATAMIENTO ACTUAL CÁNCER
 0. No tratamiento
 1. Neoadyuvante
 2. Adyuvante
 3. Paliativo
 - TIPO DE TRATAMIENTO ACTUAL
 0. No tratamiento
 1. Quimioterapia
 2. Radioterapia
 3. Hormonoterapia
 4. Inmunoterapia
 5. Terapia dirigida
 6. Otros
 - TRATAMIENTOS PREVIOS
 0. No tratamiento
 1. Quimioterapia

2. Radioterapia
 3. Hormonoterapia
 4. Inmunoterapia
 5. Terapia dirigida
 6. Otros
- NÚMERO DE LÍNEAS DE TRATAMIENTO
 - ANTECEDENTES DE RADIOTERAPIA CERVICAL
 1. No
 2. Si

Variables relacionadas con el ictus

- DIAGNÓSTICO ICTUS
 0. AIT
 1. Ictus isquémico
 2. Hemorragia
- CÓDIGO ICTUS
 - 1 No
 - 2 Si
- FECHA ICTUS
- HORA DEL ICTUS
- NIHSS INICIAL
- GLASGOW INICIAL
- FECHA DE LLEGADA AL HOSPITAL
- HORA DE LLEGADA AL HOSPITAL
- TIEMPO INICIO-HORA DE LLEGADA AL HOSPITAL
- FECHA TC
- HORA TC
- TIEMPO PUERTA-TC
- ASPECT EN TC SIMPLE
- OCLUSIÓN EN ANGIO-TC
 0. No realizado
 1. Normal

2. ACIE
 3. ACII
 4. Tandem
 5. M1
 6. Basilar
 7. M2
 8. ACP
 9. ACA
 10. A. vertebral
 11. M3-M4
- OCLUSIÓN RECODIFICADA
 0. No realizado
 1. No oclusión
 2. Carotida
 3. M1
 4. Basilar
 5. Oclusión distal (M2, M3, M4, ACA, ACP, Vertebral)
 - MISMATCH EN TC PERFUSIÓN
-
- DIMERO D
 - LDH
 - PCR
 - HEMOGLOBINA
 - CARDIOPATÍA EMBOLÍGENA DETECTADA EN EL INGRESO
 0. No
 1. FA
 2. Otras
 - DTSA/ANGIO-TC INGRESO CARÓTIDA SINTOMÁTICA
 0. No realizado
 1. Normal
 2. Ateromatosis carotídea sin estenosis significativa (<50%)
 3. Estenosis significativa 50-70%
 4. Estenosis significativa >70%
 5. Oclusión
 6. Disección

- TIPO DE INFARTO EN NEUROIMAGEN DE CONTROL
 0. No realizado
 1. No infarto
 2. Infarto territorial
 3. ACM Maligna
 4. Infarto lacunar
 5. Infarto con transformación hemorrágica
- INFARTO MULTITERRITORIAL
 1. No
 2. Si
- COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DEL ICTUS
 0. Ictus en progresión
 1. ACM Maligna
 2. Recurrencia
 3. Hidrocefalia
 4. Crisis epilépticas
 5. Hemorragia sintomática
 6. Craniectomía Descompresiva
- COMPLICACIONES SISTÉMICAS
 0. No
 1. Tromboembolismo venoso
 2. Fiebre
 3. Complicaciones respiratorias
 4. Complicaciones cardíacas
- MUERTE DURANTE EL INGRESO
 1. No
 2. Si
- DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO ICTUS AL ALTA
 0. No isquémico
 1. Aterotrombótico
 2. Cardioembólico
 3. Disección
 4. Otra causa inusual
 5. Lacunar
 6. Indeterminada por estudio incompleto
 7. Criptogénico
- CAUSA SI INUSUAL

- ANTIAGREGACIÓN AL ALTA
 0. No
 1. AAS
 2. Clopidogrel
 3. Ambas
 4. Otros
- ANTICOAGULACIÓN AL ALTA
 0. No
 1. AntiVitK
 2. Dabigatran
 3. Rivaroxaban
 4. Apixaban
 5. Edoxaban
 6. Heparinas
 7. Otros
- ANGIOPLASTIA CAROTÍDEA DURANTE EL INGRESO
 1. No
 2. Si

Variables relacionadas con el tratamiento de reperfusión agudo

- DECISIÓN DE TRATAMIENTO
 0. No tratamiento agudo
 1. TIV
 2. TIAM
 3. TIV + TIAM
- FECHA TIV
- HORA TIV
- TIEMPO PUERTA-TIV
- TIEMPO SÍNTOMAS-TIV
- CAUSAS NO RTPA
 0. No contraindicación
 1. Hemorragia
 2. Tiempo >4.5h

3. Mejoría o síntomas menores
 4. Heparina
 5. INR >1.7
 6. ACOD
 7. Plaquetas <100000
 8. TCE
 9. Ictus en los 3 meses previos
 10. Hemorragia previa
 11. Aneurisma-MAV
 12. Endocarditis
 13. Neoplasia
 14. Enfermedad Hepática grave
 15. Qx mayor en los 3 meses previos
 16. Infarto establecido en TC
 17. Varias
- FECHA TIAM
 - HORA TIAM
 - TIEMPO PUERTA-TIAM
 - TIEMPO SÍNTOMAS-TIAM
 - TIEMPO PROCEDIMIENTO
 - STENT TIAM
 0. NoTIAM
 1. No uso de STENT
 2. Stent intracraneal
 3. Stent extracraneal
 4. Ambos
 - TICI
 0. TICI 0
 1. TICI 1
 2. TICI 2
 3. TICI 2b
 4. TICI 3
 5. TICI 2c
 - RECANALIZACIÓN SI/NO
 1. No (0,1, 2a)
 1. SI (2b, 2c, 3)
 - COMPLICACIONES PROCEDIMIENTO

0. No complicaciones
 1. Pseudoaneurisma
 2. Hemorragia cerebral (Transformación Hemorrágica)
 3. Hemorragia cerebral (Rotura vaso)
 4. Embolización a otros territorios
 5. Disección
 6. Extravasación de contraste
- CAUSAS NO TIAM

Variables de pronóstico y resultado

- NIHSS AL ALTA
- RANKIN AL ALTA
- RANKIN A LOS 3 MESES
- SUPERVIVENCIA TRAS ICTUS EN MESES
- CAUSA DEL FALLECIMIENTO
 0. No muerte
 1. Relacionada con el Ictus
 2. Relacionada con el Cáncer
 3. Otras no relacionadas, o mixtas

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Procesamiento de datos

El registro de datos de los pacientes incluidos en el estudio fue almacenado en el programa Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, EEUU) y estadísticamente analizados posteriormente mediante el programa IBM SPSS Statistics versión 22 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EEUU).

Estudio estadístico

Se establece como valor de significación estadística una $p < 0.05$

Análisis descriptivo

Para el análisis descriptivo se emplean las medidas de dispersión habituales: media y desviación estándar para las variables continuas de distribución normal; mediana y rango intercuartílico para las variables continuas sin distribución normal y porcentajes para las variables cuantitativas ordinales o las cualitativas.

Análisis comparativo

Las variables se han comparado según el tipo; cuando la variable independiente es cualitativa dicotómicas se utiliza el test de Chi cuadrado; la comparación de medias se realiza con la prueba t de Student cuando la variable independiente es cuantitativa, y sigue una distribución normal según la prueba de Kolgomorov-Smirnov, y mediante una prueba U de Mann Whitney si la variable cuantitativa no sigue una distribución normal.

Se ha realizado además del análisis univariante, un análisis multivariante con regresión logística para determinar que variables son significativas de forma independiente.

RESULTADOS

1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA BASE GENERAL DE ICTUS

En total se incluyen 2767 pacientes con ictus, de los cuales 1170 son mujeres (42,3%). La media de edad son 70,67 años (desviación estándar 13,29) y la mediana de edad 73 años.

Los antecedentes médicos más frecuentes son hipertensión (HTA) en 1782 pacientes (66,9%), diabetes mellitus (DM) en 1026 (37,8%), dislipemia (DLP) en 1366 (49,4%), tabaquismo activo 1061 (39,9%), cardiopatía isquémica 364 (14,8%), y cardiopatía embolígena previa 541 (20,3%), de las cuales fibrilación auricular (FA) 484 (18,2%). 460 pacientes (18,1%) han tenido algún tipo de ictus previo. Con respecto al tratamiento antitrombótico previo, 517 (20,5%) tomaban tratamiento antiagregante previamente y 281 (11,2%) tratamiento anticoagulante (Tabla 1).

Del total de pacientes, en el momento del ictus tenían cáncer 137 (5%). De estos, 99 (72%) pacientes tenían cáncer sin evidencia de enfermedad en el momento del ictus y 38 (28%) pacientes tenían cáncer con enfermedad activa en el momento del ictus, de los cuales en 29 pacientes el cáncer era conocido previo al ictus y 9 se diagnostican durante el ingreso por ictus (Tabla 1).

Variable	Frecuencia
Edad	Media 70,7 (DE 13,29)
Mujeres	1170 (42,3%)
HTA	1782 (66,9%)

DLP	1366 (49,4%)
Tabaquismo	1061 (39,9%)
DM	1026 (37,8%)
Cardiopatía embolígena	541 (20,3%)
Fibrilación auricular	484 (18,2%)
Cardiopatía isquémica	364 (14,8%)
Ictus previo	460 (18,1%)
Antiagregación	517 (20,5%)
Anticoagulación	281 (11,2%)
Cáncer	137 (5%)
- Sin actividad	99 (72%)
- Cáncer con enf. activa	38 (28%)

Tabla 1. Características basales base general ictus

HTA es hipertensión; DM es diabetes; DLP es dislipemia.

Fueron atendidos como código ictus 1834 pacientes (67,5%). La media de NIHSS al ingreso fue de 8,62, siendo la mediana 6. Tenían oclusión de gran vaso 1180 pacientes con las siguientes localizaciones: carótida 275 (23,3%), segmento M1 de ACM 444 (37,6%), basilar 58 (4,9%) y vasos distales (M2, M3-4, ACA, ACP, y AV) 403 (34,2%). Recibieron tratamiento de reperfusión agudo 1050 (37,9%) de los cuales 319 (30,4%) solo TIV, 463 (44,1%) TM, y 268 (25,5%) TIV y TM (Tabla 2).

Con respecto al diagnóstico etiológico del ictus, 316 pacientes presentaron un AIT (11,7%) y 2451 un ictus isquémico (88,6%). Dentro de los ictus isquémicos fueron diagnosticados de aterotrombóticos 435 (17,7%), cardioembólicos 673 (27,5%), causa inusual 179 (4,2%), lacunares 323 (13,2%), y de causa indeterminada 841 (34,3%), de los que sólo 93 tenían estudio completo (3,8% del total) (Tabla 2).

Variable	Frecuencia
Código Ictus	1834 (67,5%)
NIHSS	8.62 (media), 6 (mediana)
Oclusión de gran vaso	1180 (43%)
- M1	444 (37,6%)
- ACI	275 (23,3%)
- Basilar	58 (4,9%)
- Distal	40 (3,2%)
Tratamiento de reperfusión	1050 (37,9%)
- TM	463 (44,1%)
- TIV	319 (30,4%)
- TIV y TM	268 (25,5%)
AIT	316 (11,4%)
Ictus isquémicos	2451 (88,6%)
- Indeterminada	841 (34,3%)
- Cardioembólicos	673 (27,5%)
- Aterotrombóticos	435 (17,7%)
- Lacunares	323 (13,2%)
- Causa inusual	179 (7,3%)

Tabla 2. Características ictus y tratamiento

M1 es segmento 1 de arteria cerebral media; ACI es arteria carótida interna; TM es trombectomía mecánica; TIV es trombólisis intravenosa; AIT es accidente isquémico transitorio.

2. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER Y SIN CÁNCER

Se realizó un estudio comparativo inicial comparando las características de los ictus entre los pacientes con cáncer (n=137) y los que no lo presentaban.

Los resultados, que se ilustran en la tabla 3, muestran una ausencia de diferencias significativas en las características basales de los pacientes, excepto porque la media de Rankin previo al ingreso era peor en los pacientes con cáncer

que en los pacientes sin cáncer (1,04 vs 0,86, p 0,003), y además mayor porcentaje de los pacientes con cáncer tomaban antiagregación (20,0 vs 29,5%, p 0,007) y/o anticoagulación (10,7 vs 18,7%, p 0,004) previa al ingreso.

Variable	No cáncer	Cáncer	p
Sexo Mujer	1520 (57,8%)	77(55,4%)	p 0,57
Edad media	70,5	73,3	p 0,005
HTA	1684 (66,7%)	98 (70,5%)	p 0,36
DLP	1291 (50,2%)	75 (54,0%)	p 0,38
Tabaquismo	1003 (39,8%)	58 (42,3%)	p 0,55
DM2	966 (37,5%)	60 (43,5%)	p 0,15
Cardiopatía embolígena	476 (20,2%)	27 (22,6%)	p 0,18
Cardiopatía isquémica	346 (14,8%)	18 (14,0%)	p 0,78
Ictus previo	428 (17,8%)	32 (23,3%)	p 0,30
Rankin previo media	0,86	1,4	p 0,003
Tto con antiagregantes	476 (20,0%)	41(29,5%)	p 0,007
Tto con anticoagulantes	255 (10,7%)	26 (18,7%)	p 0,004

Tabla 3. Estudio comparativo de las características basales poblacionales entre los pacientes con cáncer y sin cáncer

HTA es hipertensión; DM es diabetes; DLP es dislipemia.

En cuanto a las características del ictus y del tratamiento, como aparecen en la Tabla 4, tampoco observamos diferencias significativas entre ambos grupos, salvo que en la etiología del ictus los pacientes con cáncer presentar mayor porcentaje de etiología inusual que los pacientes sin cáncer (2,1% vs 9,5%, p <0,001).

Variable	No cáncer	Cáncer	p
Código ictus	1734 (67,2%)	100 (72,5%)	p 0,19
NIHSS llegada media	8,59	9,15	p 0,19
ASPECTS media	8,88	8,82	p 0,43
Oclusión gran vaso	1664 (66,1%)	95 (68,3%)	p 0,74
Mismatch media	68,17	66,80	p 0,36
Hb	13,7g/dl	13,0g/dl	p 0,05
PCR	1,8 mg/dl	4,1 mg/dl	p 0,64
Trombectomía directa	428 (16,3%)	35 (25,2%)	p 0,57
Causa inusual	54 (2,1%)	13 (9,5%)	p < 0,001

Tabla 4. Estudio comparativo de las características de los ictus y su tratamiento entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer

NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke; ASPECT es Alberta Stroke Program Early CT Score; TIV es trombólisis intravenosa; TM es trombectomía mecánica.

Cuando analizamos las variables pronósticas tras el ictus y de resultado reflejadas en la tabla 5, observamos diferencias entre ambos grupos en la mortalidad hospitalaria (6% vs 10,9%, p 0,021), y en la media del Rankin al alta (2,2 vs 2,5; p 0,01).

Variable	No cáncer	Cáncer	p
Progresión	197 (7,5%)	9 (6,5%)	p 0,65
Recurrencia	40 (1,7%)	0 (0,0%)	p 0,12
ACM maligna	62 (2,4%)	6 (4,3%)	P 0,15
Hemorragia sintomática	103 (4,8%)	6 (4,3%)	p 0,87
TVP/TEP	15 (0,7%)	1 (0,7%)	P 0,89
Fiebre	270 (11,6%)	19 (14,3%)	p 0,35
Complicaciones respiratorias	233 (10%)	17 (12,8%)	p 0,31
Complicaciones cardíacas	134 (5,8%)	9 (6,8%)	p 0,64

NIHSS al alta	Media 6,07	Media 7,53	p 0,78
Rankin al alta	Media 2,22	Media 2,59	p 0,010
Mortalidad Hospitalaria	144 (6%)	15 (10,9%)	p 0,021

Tabla 5. Estudio comparativo de la evolución y pronóstico clínico entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer

ACM es arteria cerebral media maligna; TVP es trombosis venosa profunda; TEP es tromboembolismo de pulmón; NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke

Cuando realizamos un análisis multivariante de la mortalidad hospitalaria mediante regresión logística, como podemos ver en la tabla 6, ajustando por las variables que influyen en la mortalidad hospitalaria (edad, NIHSS al ingreso, factores de riesgo vascular, FA diagnosticada durante el ingreso, ictus en progresión, hemorragia sintomática, ACM maligna, fiebre, complicaciones respiratorias, complicaciones cardíacas, crisis epilépticas), observamos que los pacientes con cáncer no tienen mayor probabilidad de mortalidad hospitalaria [OR 2,106 (IC 95% 0,571-7,765) p 0,263], pero sí aquellos con cáncer con enfermedad activa [OR 9,474 (IC 95% 1,828-49,096)]. Otras variables que mantienen su significación estadística tras el análisis multivariante son NIHSS al ingreso más alto, ictus en progresión, ACM maligna, hemorragia sintomática y complicaciones médicas.

Variable	Univariante OR (IC 95%)	p	Multivariante OR (IC 95%)	p
Edad	-8,215 (-9,847 - -6,482)	<0,001	1,057 (1,022-1,093)	0,001
HTA	1,845 (1,243-2,739)	0,002	1,543 (0,692-3,442)	0,289
DM	1,431 (1,031-1,986)	0,031	1,610 (0,845-3,068)	0,148
Tabaquismo	0,470 (0,321-0,687)	<0,001	0,818 (0,388-1,725)	0,528
Cardiop. Isquémica	2,406 (1,642-3,527)	<0,001	1,643 (0,801-3,372)	0,175
Cáncer	1,921 (1,095-3,370)	0,021	2,106 (0,571-7,765)	0,263

Cáncer con enf. activa	5,023 (2,328-10,837)	< 0,001	9,474 (1,828-49,096)	0,007
NIHSS al ingreso	-11,31 (-12,397 - -10,234)	<0,001	1,118 (1,073-1,165)	0,001
FA ingreso	1,816 (1,287-2,564)	<0,001	1,220 (0,603-2,115)	0,564
Crisis epilépticas	5,575 (2,770-11,220)	<0,001	1,675 (0,490-5,725)	0,410
Ictus en progresión	17,971 (12,497-25,841)	<0,001	8,207 (4,138-16,279)	0,001
ACM maligna	18,010 (10,800-30,033)	<0,001	4,440 (1,536-12,836)	0,006
Hemorragia sint.	12,910 (8,260-20,175)	<0,001	9,156 (4,095-20,468)	0,001
Fiebre	4,473 (3,042-6,577)	<0,001	0,601 (0,275-1,314)	0,202
Complic. respiratorias	24,226 (16,584-35,392)	<0,001	7,567 (3,588-15,958)	0,001
Compli. cardiacas	11,933 (7,825-18,200)	<0,001	1,765 (0,737-4,231)	0,203

Tabla 6. Tabla de análisis multivariante de mortalidad hospitalaria

HTA es hipertensión; DM es diabetes Mellitus; ACM es arteria cerebral media; NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke

2.1 ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER Y LOS PACIENTES SIN CÁNCER SOMETIDOS A TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN AGUDO

Se incluyen 1050 pacientes que habían recibido tratamiento de reperfusión agudo con TIV, TM o ambas, de los cuales 61 tenían cáncer. De estos 61 pacientes se realizó TM en 35 (57,4 %), TIV en 14 (23%), y tratamiento combinado con TIV y TM en 12 (19,6%).

Como podemos ver en la tabla 7, no hay diferencias en vaso ocluido, recanalización, ACM maligna, complicaciones tras el tratamiento, mortalidad hospitalaria, media de NIHSS al alta, ni porcentaje de pacientes con Rankin 0-2 a los 90 días. Sin embargo, si se observan diferencias en cuanto a la mortalidad a 90 días (17,6% vs 33,9%, p 0,002).

Variable	No cáncer	Cáncer	p
Oclusión de gran vaso	823	55 (90%)	p 0,79
M1	(84,4%)	24 (44%)	
Distal	356 (43%)	16 (29%)	
ACI	218 (26%)	13 (24%)	
Basilar	199 (24%)	2 (3%)	
	50 (6%)		
Recanalización TICI 2b-3	509	40 (97,6%)	p 0,038
	(86,3%)		
ACM maligna	39 (3,9%)	2 (3,3%)	p 0,795
Hemorragia sintomática	86 (6%)	26 (9,8%)	p 0,837
Ictus en Progresión	96 (9,7%)	4 (6,6%)	p 0,416
Complicaciones TM	74 (11,7%)	1 (2,3%)	p 0,433
Mortalidad hospitalaria	86 (10,4%)	36(10%)	p 0,915
NIHSS al alta	9,15	9,59	P 0,380
mRS 0-2 90 días	411 (49,3%)	21 (37,5%)	p 0,086
Mortalidad 90 días	147 (17,6%)	19 (33,9%)	p 0,002

Tabla 7. Estudio comparativo de la evolución y pronóstico clínico entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento de reperusión

M1 es segmento 1 de arteria cerebral media; ACI es arteria carótida interna; TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction; ACM es arteria cerebral media; mRS es escala de rankin modificada.

Al realizar un análisis multivariante de la mortalidad a los 90 días en los pacientes sometidos a tratamiento de reperusión mediante regresión logística, como podemos ver en la tabla 8, ajustando por las distintas variables que influyen en la misma, observamos que el cáncer no mantiene significación estadística [OR 1,635 (IC 95% 0,653-4,096), p 0,294]. Sí que mantienen significación estadística y, por tanto, mayor probabilidad de mortalidad a 90 días de forma independiente los pacientes con Cáncer con enfermedad activa [OR 4,526 (IC 95% 1,108-18,477) p0,035], ictus en progresión, ACM maligna, Hemorragia sintomática y complicaciones respiratorias).

Variable	Univariante OR (IC 95%)	p	Multivariante OR (IC 95%)	p
Edad	-8,001 (-10,239 - -5,763)	<0,001	1,062 (1,037-1,088)	<0,001
HTA	1,486 (1,012-2,183)	0,042	0,928 (0,529-1,628)	0,794
DM	1,492 (1,048-2,125)	0,026	0,951 (0,571-1,0583)	0,846
Tabaquismo	0,484 (0,321-0,729)	<0,001	0,665 (0,365-1,212)	0,182
Cardiopatía isquémica	2,297 (1,494-3,530)	<0,001	1,829 (0,977-3,426)	0,059
Cáncer	2,396 (1,340-4,285)	0,002	1,635 (0,653-4,096)	0,294
Cáncer con enfermedad activa	5,123 (1,946-13,487)	<0,001	4,526 (1,108-18,477)	0,035
Ictus en progresión	6,523 (4,075-10,440)	<0,001	3,203 (1,540-6,661)	0,002
ACM maligna	5,051 (2,543-10,031)	<0,001	6,682 (2,254-19,804)	<0,001
Hemorragia sintomática	6,729 (4,166-10,867)	<0,001	5,343 (2,770-10,305)	<0,001
Fiebre	2,368 (1,548-3,620)	<0,001	1,210 (0,616-2,374)	0,580
Complicaciones respiratorias	6,032 (3,969-9,165)	<0,001	2,976 (1,528-5,798)	0,001
Complicaciones cardíacas	2,975 (1,794-4,932)	<0,001	0,912 (0,381-2,181)	0,836

Tabla 8. Análisis multivariante de mortalidad a 90 días en pacientes sometidos a tratamiento de reperusión

HTA es hipertensión; DM es Diabetes; ACM es arteria cerebral media; NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke

3. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD ACTIVA

De los pacientes con ictus, 38 presentaban un cáncer con enfermedad activa, con una media de edad de 68 años (desviación estándar de 11,2) y mediana de 68 años. 19 eran mujeres (50%).

Los antecedentes médicos más frecuentes en este grupo de pacientes fueron la HTA en 23 (65%), DM en 16 (42,1%), DLP 20 (52,6%), tabaquismo activo 19 (50%), cardiopatía isquémica 5 (15,2%), y cardiopatía embolígena previa 6 (16,2%) (tabla 3).

Con respecto a la situación basal previa al ictus el 89,5% eran independientes con una puntuación mRS de 0-1 y un 78,9% tenían una puntuación en la escala ECOG 0.-1.

Variable	Frecuencia
Edad	Media 68 (DE 11,2)
Mujeres	19 (50%)
HTA	23 (65%)
DLP	20 (52,6%)
Tabaquismo	19 (50%)
DM	16 (42,1%)
Cardiopatía embolígena	6 (16,2%)
Cardiopatía isquémica	5 (15,2%)
mRS basal 0-1	34 (89,5%)
ECOG basal 0-1	30 (78.9%)

Tabla 9. Características basales de los pacientes con cáncer con enfermedad activa

HTA es hipertensión; DM es diabetes; DLP es dislipemia; mRS es escala de Rankin modificada; ECOG es escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group.

Con respecto a las características del cáncer, el tipo tumor era 11 (28,9%) gástrico-colon-páncreas, 10 (26,3%) pulmón, 1 (2,6%) mama, 1 (2,6%) próstata, 1 (2,6%) hematológico, el resto, 14 (36,8%) en otras localizaciones, no había pacientes con tumor cerebral en nuestra serie. Un 44,4% (17) de pacientes tenían un estadio 4 en el momento del diagnóstico del cáncer, aumentando a un 60,5% (23) en el momento del ictus (Tabla 4).

En el momento del ictus 20 (52,6%) pacientes llevaban tratamiento para el cáncer. De los que llevaban tratamiento estaban con quimioterapia 11 (55%), 3 (15%) radioterapia, 3 (15%) inmunoterapia, 2 (10%) terapia dirigida, 1 (5%) hormonoterapia. En los pacientes con metástasis estaban 7 en primera línea de tratamiento, y 5 en segunda línea de tratamiento (Tabla 10).

Variable	Frecuencia
Tipo de tumor	
Gástrico-colon-páncreas	11 (28,9%)
Pulmón	10 (26,3%)
Mama	1 (2,6%)
Próstata	1 (2,6%)
Hematológico	1 (2,6%)
Otras localizaciones	14 (36,8%)
Estadio IV momento del ictus	
Tratamiento activo	20 (52,6%)
Quimioterapia	11 (55%)
Radioterapia	3 (15%)
Inmunoterapia	3 (15%)
Terapia dirigida	2 (10%)
Hormonoterapia	1 (5%)

Tabla 10. Tipos de cáncer y tratamiento en los pacientes con cáncer con enfermedad activa

En cuanto a las características del ictus (Tabla 11), la media de NIHSS al ingreso fue 9,94 (desviación estándar 7,9) y una mediana de 7,25 pacientes, se manejaron como código ictus (65,8%). Dentro del protocolo de imagen que se realiza para los códigos ictus, el TC simple mostraba una media de ASPECT de 8, y una media de mismatch del 60% en el estudio de perfusión. En el Angio-TC tenían oclusión de gran vaso 22, de los cuales 6 (27%) tenían oclusión carotídea, 9 (40%) oclusión M1, 1(4%) oclusión basilar, y 6 (27%) oclusión distal. Se realizó tratamiento de reperfusión agudo en 17 pacientes, 2 de ellos mediante TIV (12%), 14 mediante TM (82%), y 1 mediante terapia combinada (6%), lo que constituye un total de en 15 pacientes (88%) tratados mediante trombectomía mecánica. En ellos se consiguió recanalización con TICI 2b-3 en el 93% de los pacientes.

Analizando los resultados analíticos al ingreso (Tabla): Dímero D media de 4255 nanogramos/ dl, LDH media 312 u/l, PCR media 10,9 mg/dl. En la prueba de imagen de control tras el ictus tenían infarto multiterritorial un 23,7% de los pacientes.

El diagnóstico etiológico en los pacientes con ictus isquémico este grupo de pacientes fue: AIT 1 (2,6%), aterotrombótico 5 (13,2%), cardioembólico 8 (21,1%), lacunar 1(2,6%), etiología inusual 12 (31,6%), y etiología indeterminada 11 (28,9%).

Variable	Frecuencia
Código Ictus	25 (65,8%)
NIHSS	Media 9,94
ASPECT	Media 8
Oclusión de gran vaso	22 (58%)
- M1	9 (40%)

- ACI	6 (27%)
- Basilar	1 (4%)
- Distal	6 (27%)
Mismatch	Media 60
Tratamiento de reperfusión	17 (45%)
- TM	14 (82%)
- TIV	2 (12%)
- TIV y TM	1 (6%)
Recanalización TICI 2b-3	14 (93%)
Dímero D	Media 4255
LDH	Media 312
PCR	Media 10,9
Infarto multiterritorial	9 (23,7%)
AIT	1 (2,6%)
Ictus isquémicos	
- Causa inusual	12 (31,6%)
- Indeterminada	11 (28,9%)
- Cardioembólicos	8 (21,1%)
- Aterotrombóticos	5 (13,2%)
- Lacunares	1 (2,6%)

Tabla 11. Características de los ictus y su tratamiento en los pacientes con cáncer con enfermedad activa

NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke; ASPECT es Alberta Stroke Program Early CT Score; M1 es segmento 1 de arteria cerebral media; ACI es arteria carótida interna; TM es trombectomía mecánica; TIV es trombólisis intravenosa; TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction; AIT es accidente isquémico transitorio.

Finalmente analizando las variables de pronóstico y resultado (Tabla 6), la media de NIHSS al alta fue de 11,97 (Desviación estándar de 3.5), una media de Rankin al alta de 3,16 y una mortalidad hospitalaria del 24,3%. En aquellos pacientes que recibieron tratamiento de reperfusión agudo, la puntuación de Rankin a los 90 días tenía una media de 4.48, con un mRS entre 0-2 en un 24%,

siendo la mortalidad a los 3 meses del 52,8%. La causa de la muerte fue en el 51,5% de los casos relacionada con el cáncer y en un 21,2% debido al ictus, siendo la mediana de supervivencia tras el ictus de 2 meses.

Variable	Frecuencia
NIHSS al alta	Media 11,97 (DE 3,5)
Rankin al alta	Media 3,16
Mortalidad Hospitalaria	24,3%
Pacientes tratados	
Rankin 90 días	Media 4,48
Rankin 0-2	24%
Mortalidad	52,8%
Supervivencia tras ictus	Mediana 2 meses
Muerte relacionada con el cáncer	55%

Tabla 12. Características de la evolución clínica y el pronóstico en los pacientes con cáncer con enfermedad activa

NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke

4. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD ACTIVA Y LOS PACIENTES SIN CÁNCER

Posteriormente, se realizó un estudio comparativo entre los pacientes con cáncer con enfermedad activa en el momento del ictus (n=38) y la población sin cáncer (n=2630), descartándose los 99 pacientes con cáncer sin enfermedad activa.

Como se observa en la tabla 13, no se han encontrado diferencias en características basales: sexo, edad, factores de riesgo vascular (HTA, DM2, DLP,

tabaquismo), cardiopatía, tratamiento con antiagregación o anticoagulación previa al ictus, ni situación basal previa.

Variable	No cáncer	Cáncer con enf. activa	p
Sexo Mujer	1520 (57%)	19 (50%)	p 0,33
Edad media	70,5	68,5	p 0,17
HTA	1685 (66,7%)	23 (60,5%)	p 0,42
DLP	1291 (50%)	20 (52,6%)	p 0,76
Tabaquismo	1004 (39,8%)	19 (50%)	p 0,76
DM2	966 (37,4%)	16 (42,1%)	p 0,65
Cardiopatía embolígena	511 (20%)	6 (16,2%)	p 0,63
Cardiopatía isquémica	346 (14,8%)	5 (15,2%)	p 0,95
Ictus previo	428 (17,8%)	8 (21,1%)	p 0,54
Rankin previo media	0,86	1	P 0,45
Tto con antiagregantes	476 (20%)	9 (23,7%)	p 0,57
Tto con anticoagulantes	255 (10,7%)	7 (18,4%)	p 0,13

Tabla 13. Estudio comparativo de las características basales poblacionales entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer con enfermedad activa

HTA es hipertensión; DM es diabetes; DLP es dislipemia.

Tampoco hay diferencias, como aparece en la tabla 14, entre los porcentajes de código ictus, el NIHSS al ingreso o las características de imagen (ASPECT, oclusión de gran vaso, y mismatch). En los parámetros analíticos al ingreso sólo hay diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina (12,2 g/dl en los pacientes con cáncer y 13,7 g/dl en la población general $p < 0,001$) y la PCR (10 mg/dl y 1 mg/dl respectivamente, $p 0,039$). También se observan diferencias significativas en el tratamiento de elección, con un mayor porcentaje de trombectomías directas en pacientes con cáncer (36,8% y 16,3%,

p 0.004). Existen diferencias significativas así mismo en la etiología del ictus con un 31,6% de pacientes con cáncer con ictus de etiología inusual vs un 2.1% en la población general, $p < 0,001$.

Variable	No cáncer	Cáncer con enf. activa	p
Código ictus	1736 (67,2%)	25 (65,8%)	p 0,85
NIHSS llegada media	8,59	9,94	p 0,15
ASPECTS	8,88	8,04	p 0,31
Oclusión gran vaso	1103 (44%)	22 (57%)	p 0,62
Mismatch	68,21	60,59	p 0,28
Hb	13, 7g/dl	12,2g/dl	p < 0,001
PCR	1 mg/dl	10mg/dl	p 0,039
TM directa	429 (16,3%)	14 (36,8%)	p 0,004
Causa inusual	54 (2.1%)	12 (31,6%)	p < 0,001

Tabla 14. Estudio comparativo de las características de los ictus y su tratamiento entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer con enfermedad activa

NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke; ASPECT es Alberta Stroke Program Early CT Score; Hb es hemoglobina; TM es trombectomía mecánica.

Respecto a la evolución clínica, tabla 15, no hay diferencias en algunas complicaciones como son progresión del ictus, recurrencia, TEP, o hemorragia sintomática, pero sí las hay en otras como la ACM maligna (13,2% en los pacientes con cáncer con enfermedad activa y 2.4% en la población sin cáncer, $p < 0.001$), la necesidad de craniectomía descompresiva (5,3% y 1,1%, $p 0,017$), y la fiebre (26,3% y 11,6%, $p 0.005$).

En cuanto a las variables de resultado y pronóstico, observamos diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria (24,3% en los pacientes con cáncer con enfermedad activa y 6% en el resto, $p < 0,001$), NIHSS al alta (11 y 6, $p 0,014$) y mRS al alta (3,1 y 2,5 $p < 0,001$).

Variable	No cáncer	Cáncer con enfermedad activa	p
Progresión	197 (7,5%)	4 (10,5%)	p 0,48
Recurrencia	40 (1,7%)	0 (0%)	p 0,41
ACM maligna	62 (2,4%)	5(13,2%)	p < 0,001
Hemorragia sintomática	103 (4,8%)	2(5,3%)	p 0,88
TVP/TEP	15 (0,7%)	1(2,6%)	p 0,14
Fiebre	270 (11,6%)	10(26,3%)	p 0,005
Complicaciones respiratorias	233 (10%)	7 (18,8%)	p 0,07
Complicaciones cardíacas	134 (5,8%)	3 (7,9%)	p 0,58
NIHSS al alta	Media 6	Media 11	p 0,014
Rankin al alta	Media 2,22	Media 3,16	p 0,014
Mortalidad Hospitalaria	144 (6%)	9 (24,3%)	p <0,001

Tabla 15. Estudio comparativo de la evolución y pronóstico clínico entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer con enfermedad activa

ACM es arteria cerebral media; TVP es trombosis venosa profunda; TEP es tromboembolismo de pulmón; NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke

Cuando se realiza un análisis multivariante mediante regresión logística para determinar que variables influyen en la probabilidad de ACM maligna, ajustando por las variables que influyen en la misma como son cardiopatía previa, anticoagulación previa, hematocrito, NIHSS a la llegada, ASPECT y Mismatch, vemos que los pacientes con cáncer con enfermedad activa tienen mayor probabilidad de ACM maligna con [OR 5,713 (IC95% 1,028-31,746) p 0,46], así como aquellos con mayor NIHSS al ingreso [OR 1,104 (IC 95% 1,015-1,199) p 0,20], siendo el mayor mismatch un factor protector [OR 0,968 (IC95% 0,948-0,988)].

Variable	Univariante OR (IC 95%)	p	Multivariante OR (IC 95%)	p
Cardiop. Isquémica	1,955 (1,056-3,618)	0,030	1,932 (0,918-1,419)	0,207
Anticoagulación previa	2,243 (1,200-4,192)	0,009	1,513 (0,445-5,146)	0,507
Cáncer con enf. activa	6,276 (2,370-16,617)	<0,001	5,713 (1,028- 31,746)	0,046
NIHSS llegada	-11,354 (-13,205 - - 9,540)	<0,001	1,104 (1,015- 1,199)	0,020
Hematocrito	1,728 (0,1848 a 3,2718)	0,028	1,004 (0,944-1,067)	0,905
ASPECT	3,436 (2,694 a 4,177)	<0,001	0,888 (0,679-1,161)	0,386
Missmatch	38,124 (30,006 -46,242)	<0,001	0,968 (0,948- 0,988)	0,002

Tabla 16. Análisis multivariante de ACM maligna

NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke; ASPECT es Alberta Stroke Program Early CT Score

Así mismo, como se observa en la tabla 17, se realiza un análisis multivariante de mortalidad hospitalaria para determinar si los pacientes con cáncer con enfermedad activa tiene mayor probabilidad de mortalidad hospitalaria de forma independiente, ajustado por las variables que muestran diferencias en el análisis multivariante de mortalidad hospitalaria y de cáncer con enfermedad activa; confirmando que los pacientes con cáncer con enfermedad activa tienen mayor probabilidad de mortalidad hospitalaria de forma independiente con una OR de 4,722 (IC 95% 1,586-14,058) p 0,005.

Variable	Univariante OR (IC 95%)	p	Multivariante OR (IC 95%)	p
Cáncer con enfermedad activa	5,027 (2,328-10,853)	<0,001	4,722 (1,586- 14,058)	0,005
Hematocrito	2,258 (1,1215-3,3954)	<0,001	0,957 (0,909- 1,007)	0,093

PCR	-3,733 (-7,274 - -1,926)	0,039	1,018 (0,989- 1,049)	0,229
TM	2,826 (2,025-3,944)	<0,001	1,338 (0,657- 2,725)	0,423
ACM maligna	17,470 (10,426-29,274)	<0,001	8,080 (2,801- 23,309)	<0,001
Fiebre	4,379 (2,955-6,490)	<0,001	4,664 (2,403- 9,049)	<0,001

Tabla 17. Análisis multivariante de mortalidad hospitalaria

HTA es hipertensión; ACM es arteria cerebral media; PCR es proteína C reactiva; TM es trombectomía mecánica

4.1 ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD ACTIVA Y LOS PACIENTES SIN CÁNCER SOMETIDOS A TRATAMIENTO DE REPERFUSIÓN AGUDO

Se incluyen 1008 pacientes que habían recibido tratamiento de reperusión agudo con TIV o TM, de los cuales 17 tenían cáncer con enfermedad activa. De estos 17 pacientes se realizó TM en 14 (82%), TIV en 2 (12%), y tratamiento combinado con TIV y TM en 1 (6%).

No se observan diferencias en la localización del vaso ocluido, recanalización, complicaciones de la trombectomía, ACM maligna, hemorragia sintomática, ictus en progresión, ni mortalidad hospitalaria.

Existen diferencias significativas en la puntuación en el mRS a los 90 días (2,85 en los pacientes sin cáncer y 4,48 en los pacientes con cáncer con enfermedad activa, $p < 0.001$), puntuación de NIHSS al alta (6,07 en los pacientes sin cáncer y 11,97 en los pacientes con cáncer con enfermedad activa, $p < 0.001$), en la proporción de pacientes con mRS entre 0-2 a los 90 días (49,4% y 23,5% respectivamente, $p 0.035$), y en la mortalidad a los 90 días (17,6% y 52,9%, $p < 0,001$).

Variable	No cáncer	Cáncer con enf. Activa	p
Oclusión de gran vaso	825 (84,5%)	17 (100%)	p 0,67
M1	358 (43,3%)	7 (41,2%)	
Distal	218 (26,4%)	5 (29,4%)	
ACI	199 (24,2%)	4 (23,5%)	
Basilar	50 (6,1%)	1 (2%)	
Recanalización TICI 2b-3	511 (86,3%)	14 (93,3%)	p 0,430
ACM maligna	39 (3,9%)	2 (11,8%)	p 0,105
Hemorragia sintomática	86 (9%)	2 (11,8%)	p 0,698
Ictus en progresión	96 (9,7%)	2 (11,8%)	p 0,744
Complicaciones TM	74 (11,7%)	1 (6,7%)	p 0,630
Mortalidad hospitalaria	86 (10,4%)	3 (18,8%)	p 0,283
NIHSS al alta	6,07	11,97	P <0,001
mRS 90 días media	2,85	4,48	p <0,001
mRS 0-2 90 días	412 (49,4%)	4 (23,5%)	p 0,035
Mortalidad 90 días	147 (17,6%)	9 (52,9%)	p < 0,001

Tabla 18. Estudio comparativo de la evolución y pronóstico clínico entre los pacientes sin cáncer y los pacientes con cáncer con enfermedad activa sometidos a tratamiento de reperusión

M1 es segmento 1 de arteria cerebral media; ACI es arteria carótida interna; TICI Thrombolysis in Cerebral Infarction; ACM es arteria cerebral media; mRS es escala de rankin modificada.

Cuando realizamos un análisis multivariante, tabla 19, del Rankin bueno (0-2) a los 3 meses mediante regresión logística ajustando por otras variables como son edad, DM, sexo, recanalización, ictus en progresión, hemorragia sintomática, ACM maligna, y NIHSS al alta, se corrobora que los pacientes con cáncer con enfermedad activa sometidos a tratamiento de reperusión tienen menor

probabilidad de tener un Rankin 0-2 a los 3 meses [OR 0,185 (IC95% 0,035-0,985), p 0,045], al igual que aquellos pacientes con mayor edad y con mayor NIHSS al alta.

Variable	Univariante OR (IC 95%)	p	Multivariante OR (IC 95%)	p
Cáncer con enf. activa	0,315 (0,102-0,975)	0,035	0,185 (0,35-0,985)	0,048
Edad	6,938 (5,165-8,710)	<0,001	0,953 (0,930-0,977)	<0,001
Sexo	1,426 (1,088-1,867)	0,010	1,046 (0,596-1,837)	0,330
DM	0,587 (0,437-0,788)	<0,001	0,690 (0,381-1,250)	0,221
NIHSS llegada	5,591 (4,714-6,648)	<0,001	0,976 (0,928-1,025)	0,330
Recanalización	2,108 (1,140-3,898)	0,017	0,597 (0,201-1,772)	0,353
Hemorragia sint.	0,188 (0,102-0,347)	<0,001	0,954 (0,294-3,091)	0,937
Ictus en progre.	0,082 (0,037-0,181)	<0,001	1,601 (0,255-10,038)	0,616
ACM Maligna	0,280 (0,004-0,209)	<0,001	-	0,998
NIHSS alta	13,118 (11,981-14,255)	<0,001	0,680 (0,624-0,740)	<0,001

Tabla 19. Análisis multivariante del mRS a los 3 meses en pacientes sometidos a tratamiento de reperusión.

DM es diabetes; ACM es arteria cerebral media; NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke

Así mismo, al realizar un análisis multivariante de la mortalidad a 90 días, ajustando por edad, DM, ACM maligna y NIHSS al alta, los pacientes con cáncer con enfermedad activa tienen mayor probabilidad de muerte a los 90 días de manera independiente (OR 12,91[IC 3,678-45,28] p < 0,001), al igual que

aquellos de mayor edad, con mayor NIHSS a la llegada, complicaciones respiratorias, ictus en progresión, ACM maligna y hemorragia sintomática.

Variable	Univariante OR (IC 95%)	p	Multivariante OR (IC 95%)	p
Cáncer con enf. activa	5,258 (1,995-13,854)	<0,001	7,550 (2,181-26,130)	0,001
Edad	-7,688 (-9,618 - -5,759)	<0,001	1,060 (1,035-1,086)	<0,001
NIHSS llegada	-5,381 (-6,564 - -4,199)	<0,001	1,102 (1,059-1,146)	<0,001
Complicaciones resp.	6,411 (4,162-9,875)	<0,001	2,551 (1,282-5,075)	0,008
Complicaciones card.	3,062 (1,814-5,168)	<0,001	1,472 (0,623-3,477)	0,378
Fiebre	2,518 (1,632-3,886)	<0,001	1,105 (0,564-2,164)	0,771
Ictus en progre.	7,210 (4,465-11,642)	<0,001	3,576 (1,709-7,482)	<0,001
ACM Maligna	5,202 (2,615-10,347)	<0,001	6,133 (2,187-17,196)	<0,001
Hemorragia sint	7,002 (4,279-11,457)	<0,001	8,021 (4,029-15,971)	<0,001

Tabla 20. Análisis multivariante de mortalidad a los 3 meses en pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión

DM es diabetes; ACM es arteria cerebral media; NIHSS es escala del National Institute of Health Stroke

DISCUSIÓN

1. VISIÓN GLOBAL

Esta tesis doctoral se centra en el estudio de los ictus isquémicos en los pacientes con cáncer en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. La elección del tema ha venido motivada por varias causas, entre las que destacan, tal y como se ha comentado en la introducción, la elevada prevalencia del ictus y sus posibles particularidades en los pacientes con cáncer, así como las nuevas terapias de reperfusión disponibles para su tratamiento agudo.

Los estudios previos publicados sobre el tema de esta tesis han reflejado resultados no concluyentes, sugiriendo en algunos casos que los ictus en los pacientes oncológicos podrían tener particularidades en sus diferentes aspectos (etiología, fisiopatología, respuesta al tratamiento, pronóstico o evolución) que los diferenciarían respecto a la población general (20)(24)(19).

En el caso concreto del tratamiento del ictus isquémico, estas supuestas diferencias cobran un especial interés, ya que en los últimos años nos encontramos de pleno en la era de la trombectomía mecánica, un procedimiento que ha revolucionado el manejo de estos pacientes desde la publicación hace unos diez años de estudios pivótales que demostraron la superioridad de esta técnica sobre el tratamiento médico en el tratamiento de los ictus en la población general(12).

Existen así mismo dudas acerca de la respuesta de los pacientes oncológicos a esta técnica, especialmente al tener cuenta que los diferentes mecanismos implicados en la coagulopatía de los pacientes con cáncer puedan favorecer la retrombosis precoz, los embolismos múltiples u otras complicaciones que

puedan ensombrecer el pronóstico de estos pacientes respecto a la población normal (26). Esta diferente respuesta puede verse además influida por el grado de actividad del tumor y la supervivencia esperada de los pacientes en el momento del ictus, influyendo en la toma de decisiones médicas acerca del tratamiento de elección.

En este sentido, nuestro hospital presenta la particularidad de ser uno de los centros nacionales que comenzó antes a realizar TM, por lo que dispone de una amplia casuística que nos ha permitido seleccionar un número importante de pacientes oncológicos con ictus y compararlos con la población general para poder objetivar si estas diferencias y otras se encuentran en nuestra población de estudio. Nuestro objetivo fundamental ha sido obtener los resultados en nuestra población de referencia, compararlos con lo previamente publicado, y extraer conclusiones propias.

De una forma global, esta tesis demuestra que los pacientes con cáncer e ictus isquémico presentan algunas diferencias epidemiológicas, de medicación y en su situación basal respecto al resto de la población, presentando además una mayor mortalidad hospitalaria y a los 90 días y un peor Rankin al alta. En los pacientes con cáncer con enfermedad activa, estas diferencias en el pronóstico son aún más marcadas y existen más complicaciones en el ingreso. Además, dentro de los pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión, los pacientes con cáncer con enfermedad activa tienen peor evolución clínica, pronóstico y mortalidad a los tres meses, pero sin embargo no existen diferencias en las tasas de revascularización exitosa ni en las complicaciones intrahospitalarias, lo que parece indicar que los pacientes con cáncer no responden peor ni tienen más complicaciones relacionadas con el procedimiento.

A continuación, pasaré a discutir por separado varios de los aspectos de mayor interés dentro de estos resultados globales.

2. PACIENTES CON CÁNCER VERSUS NO CÁNCER

Características basales de las poblaciones

Como se puede ver en la tabla 3, la frecuencia de los factores de riesgo cardiovasculares (incluyendo como tal la FA) de las poblaciones con o sin cáncer que presentaron un ictus es similar, excepto en la edad, que es algo mayor en los pacientes oncológicos (73 frente a 70 años). Esto contradice a lo publicado en algunos estudios previos, en los que se describe que los pacientes con ictus y cáncer suelen tener menos factores de riesgo clásicos que la población general de ictus(29)(30).

Por otra parte, a la hora de clasificar los subtipos de ictus, vemos que en nuestros ictus de causa inusual son mucho más frecuentes en los pacientes oncológicos (9,5 % frente a 2,1%). Esto es debido a que en los pacientes con ictus en los que no se encuentra causa de ictus (ictus de etiología criptogénica), si el paciente presenta un cáncer, la etiología es atribuida a este proceso, pasando a ser diagnosticado entonces de ictus de etiología inusual, o como se describe en otros artículos “ictus asociado a cáncer” (31)(32), que en algunas series llega al 42%. Nuestros datos coinciden con la literatura publicada hasta el momento, donde la etiología criptogénica es la más frecuente en los pacientes con cáncer, llegando a alcanzar un 40-50% comparado con el 30% de la población general(24)(29).

Características del ictus, de imagen y analíticas

Cuando se repasan las características propias del ictus y de las pruebas complementarias al ingreso (NIHSS, ASPECT, oclusión de gran vaso, mismatch, hemoglobina, PCR, etc., -tabla 4-), observamos que no hay diferencias entre los

pacientes con cáncer y sin cáncer, lo que se traduce en que el tipo de ictus en estos aspectos es superponible entre ambos grupos. Sin embargo, en estudios previos en los que se han analizado los resultados analíticos, se observa que los pacientes con cáncer suelen tener niveles más elevados de dímero D y PCR, y disminuidos de hemoglobina y plaquetas(31), diferencias que en nuestra opinión se deben a que en estos estudios la mayor parte de pacientes oncológicos que se incluyeron tenían un cáncer con enfermedad activa. Los pacientes con enfermedad activa presentan diferentes parámetros analíticos que muestran dicha actividad, entre ellos la elevación del dímero D y de la PCR, parámetros que no están elevados en los pacientes sin actividad. Los estudios previos incluyen sobre todo pacientes con enfermedad activa, y por tanto muestran elevación de ambos parámetros, mientras que nuestra población global incluye tanto a los pacientes con enfermedad activa (28%) como a aquellos sin actividad (72%). Este predominio de los pacientes sin enfermedad activa justifica la ausencia de diferencias en dichos parámetros respecto a los pacientes sin cáncer.

Características de evolución y pronóstico

En la tabla 5 podemos observar que tampoco se aprecian diferencias significativas en las complicaciones tras el ictus (progresión, recurrencia, presencia de ACM maligna, hemorragia sintomática, y complicaciones sistémicas). Sin embargo la mortalidad hospitalaria es mayor en el grupo de pacientes con cáncer (10,9% vs 6%), de forma similar a lo reportado en otros estudios previos en los que se observa que los pacientes con cáncer tienen mayor deterioro neurológico precoz y mayor mortalidad hospitalaria(33).

Cuando se analiza más a fondo la mortalidad hospitalaria en nuestra población mediante un análisis multivariante (Tabla 6), se aprecia que los factores que influyen en la probabilidad de muerte intrahospitalaria de forma independiente

son: mayor NIHSS al ingreso, ictus en progresión, ACM maligna, hemorragia sintomática, y la existencia de cáncer con enfermedad activa, pero no el cáncer de forma global (incluyendo cáncer con enfermedad activa y antecedentes de cáncer). Este dato es congruente con los estudios publicados previamente (9), y demuestra que el aumento de la mortalidad en los pacientes con ictus y cáncer respecto al resto de población se debe sobre todo a la subpoblación de pacientes con cáncer con enfermedad activa, apoyando en nuestra opinión el concepto de que la evolución clínica tras un ictus en un paciente oncológico depende en gran parte de que la enfermedad subyacente este activa o no. Este concepto se desarrollará posteriormente en mayor detalle en el apartado 3 de esta discusión.

Respuesta al tratamiento de revascularización

Dentro de los pacientes con ictus sometidos a tratamiento de reperfusión (TIV, TM o ambos), un 5% tenían cáncer. Al comparar estos pacientes con el resto de la población tratada, no se observan diferencias en la localización del vaso ocluido, tasa de recanalización, ni complicaciones tras la TM. Tampoco en las complicaciones tras el evento (ACM maligna, hemorragia sintomática, ictus en progresión), ni en la mortalidad hospitalaria y el mRS a los 90 días. Sin embargo, sí se observan diferencias en la mortalidad a los 3 meses.

Estos resultados sugieren que los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento de reperfusión presentan un tipo de ictus similar al resto, y, lo que es más importante, responden en general al tratamiento de forma similar que los pacientes sin cáncer, ya que no presentan peores tasas de recanalización ni mayores complicaciones. Son datos así mismo que van en línea con lo publicado en la mayoría de estudios previos (23)(31)(34)(30), y apoyan de forma clara la utilización de las terapias de reperfusión aguda en los pacientes oncológicos con

ictus independientemente de que la enfermedad esté activa en el momento del diagnóstico o no.

Un aspecto especialmente destacable de estos resultados es que en los pacientes sometidos a tratamientos de reperfusión no se observen diferencias en la mortalidad hospitalaria respecto a la población sin cáncer, diferencias que sí se observaban considerando el global de los ictus (ver antes en este mismo apartado). Este hecho puede deberse a que el bajo número de pacientes sea insuficiente para detectar estas diferencias (como sugieren algunos estudios que sí encuentran una mayor mortalidad hospitalaria (7)), pero también puede indicar que los tratamientos de reperfusión mejoren la mortalidad en los pacientes oncológicos que sufren un ictus respecto a los no tratados. Sería interesante en nuestra opinión el diseño de estudios futuros que intentasen profundizar en este hecho, que podría potencialmente ampliar las indicaciones de los tratamientos de reperfusión en estos pacientes y ayudar a entender mejor su fisiopatología.

Los resultados confirman también que la mortalidad es mayor a medio plazo, de forma congruente con lo publicado en la mayoría de estudios previos. En un estudio que analizaba los factores que influían en la mortalidad de los pacientes tratados con TM, los factores que aumentaban la mortalidad a los 90 días de forma independiente eran: NIHSS al ingreso, complicaciones del procedimiento, hemorragia sintomática y el hecho de tener un cáncer(35). Estos artículos demuestran de forma clara que los pacientes con cáncer sometidos a tratamientos de reperfusión tienen mayor mortalidad a los 90 días(36)(35), llegando en uno de ellos a al 58%, e incrementándose a los 6 meses y al año(36). Esta mayor mortalidad a medio plazo se explica probablemente por la existencia de un cáncer de base y la mayor morbimortalidad asociada a ello.

3. PACIENTES CON CÁNCER CON ENFERMEDAD ACTIVA

Como podemos ver en el apartado anterior, entre los factores que influyen independientemente en la mortalidad hospitalaria se encuentra el cáncer con enfermedad activa, pero no los antecedentes de cáncer. Este hecho, ya descrito en publicaciones previas, nos ha llevado a hacer un análisis más profundo de los pacientes con cáncer con enfermedad activa, que como se ha comentado en la introducción se pueden definir como aquellos pacientes diagnosticados de cáncer durante el ingreso por ictus o en los 6 meses previos, que lleven tratamiento para el cáncer, o que tengan un cáncer en progresión o metastásico en el momento del ictus. Tras describir las características clínicas de esta población, la hemos comparado con los pacientes con ictus sin cáncer, para valorar si existen diferencias con respecto a la comparación global.

Características del cáncer y el ictus en los pacientes con cáncer con enfermedad activa

Se han analizado las características relacionadas con el cáncer de los 38 pacientes de nuestra serie con cáncer con enfermedad activa. El cáncer más frecuente es el de gástrico, colon y páncreas con un 28%, seguido del de pulmón con 26%, lo que concuerda con lo publicado en otros estudios(37)(33)(32), siendo también frecuentes los cánceres de mama y próstata. En cuanto al estadio del cáncer en el momento del ictus, hasta un 60% de los pacientes tenían un estadio IV, y sólo el 52% de los pacientes llevaban tratamiento para el cáncer en el momento del ictus.

Estos datos coinciden con lo publicado en artículos previos que demuestran que la mayoría de cánceres están extendidos en el momento del ictus (20)(38)(24), lo que parece indicar que el ictus isquémico es una complicación que suele darse en los pacientes con enfermedad activa diseminada, probablemente

porque la diseminación tumoral favorezca la implicación de factores implicados en la fisiopatología de los ictus, como son las alteraciones en la coagulación, los efectos secundarios de algunos quimioterápicos, o las infecciones protrombóticas asociadas inmunodepresión (ver introducción). Esta teoría también viene apoyada por los hallazgos de laboratorio encontrados en estos pacientes (niveles elevados de Dímero D, PCR y LDH(19)(20)), y por el elevado porcentaje de infartos multiterritoriales (33)(29), también presente en las publicaciones previas citadas.

Así mismo, cuando analizamos las variables de pronóstico del ictus en este grupo de pacientes, ya se observa en los datos en bruto (antes de compararlos con el resto de la población), que presentan un mRS a los 3 meses elevado, gran mortalidad hospitalaria y a los 3 meses, y una media de supervivencia tras el ictus muy reducida (2 meses), siendo la mayoría de muertes (55%) debidas a causas relacionadas con el cáncer (Tabla 12). Estos resultados refuerzan el concepto de que en los pacientes oncológicos que el hecho de tener un ictus supone un punto de inflexión en la evolución de su enfermedad.

Comparación de pacientes con cáncer con enfermedad activa con el resto de la población sin cáncer

Cuando comparamos los 38 pacientes con cáncer con enfermedad activa con la población sin cáncer del estudio, no se observan diferencias en características basales ni en las características propias del ictus o de imagen, excepto en el mayor porcentaje de ictus de etiología indeterminada. Estos resultados coinciden con los observados previamente en los pacientes con cáncer.

Sin embargo, y tal como se ha comentado con anterioridad, sí se encuentran diferencias en determinados parámetros analíticos en el momento del ictus que

no mostraban diferencias en la comparación con la población global de cáncer, en concreto niveles más bajos de hemoglobina y más elevados de PCR. Esto coincide con lo referido en estudios previos donde se comparan las características del ictus entre pacientes sin cáncer o cáncer sin enfermedad activa y aquellos con cáncer con enfermedad activa (33)(29)(32), y se explica por la inflamación sistémica que produce la enfermedad y la mayor probabilidad de sufrir una complicación (en especial una infección o un proceso febril) en el momento del ingreso.

Al analizar las características de evolución y pronóstico entre ambos grupos, en nuestra serie se observan diferencias significativas en parámetros como la tasa de pacientes con ACM maligna (13,2 vs 2,4%), la media de NIHSS al alta (11 vs 6), el mRS al alta (3,16 vs 2,22), y la mortalidad hospitalaria (6 vs 24,3).

Es interesante que la mayor incidencia de pacientes con ACM maligna es a expensas de pacientes que no han recibido tratamiento de reperfusión, ya que entre los pacientes tratados no se observan estas diferencias, y que en estudios previos no se suele analizar este dato.

Las diferencias en NIHSS, mRS al alta y mortalidad hospitalaria refuerzan lo antes observado en los datos en bruto acerca del pobre pronóstico de estos pacientes, que además es significativamente peor que en los pacientes de la población general con un ictus. Teniendo en cuenta que no hay diferencias con dicha población en los tipos de ictus ni en los factores de riesgo cardiovascular, y que, como se verá más adelante, las tasas de reperfusión de los pacientes con enfermedad activa e ictus son similares, es muy probable que la mala evolución clínica de estos pacientes se deba al hecho de tener una neoplasia activa. Este hecho se ve confirmado al realizar el análisis multivariante de mortalidad, ajustado por otras variables en las que se observaban diferencias (ACM maligna, PCR o fiebre), donde el cáncer con enfermedad activa mantiene significación estadística, lo que confirma que es un factor independiente de mortalidad.

Pacientes con cáncer con enfermedad activa sometidos a tratamiento de reperfusión

En este caso se seleccionaron los pacientes con cáncer con enfermedad activa e ictus sometidos a tratamiento de reperfusión, que constituyeron un 1,6% de los pacientes sometidos a este tratamiento, y se compararon con el resto de la población sin cáncer, obteniéndose varios resultados de interés que sin embargo deben interpretarse con cautela por el bajo número de pacientes.

Uno de los primeros datos que llama la atención es que, como aparece en la tabla 14, en los pacientes con cáncer con enfermedad activa se realizan más trombectomías mecánicas directas que en pacientes sin cáncer, de forma similar a lo previamente publicado(30). Esto se explica porque estos pacientes suelen presentar más contraindicaciones para el tratamiento con TIV, como discrasias sanguíneas, tratamientos agresivos, o metástasis con riesgo de sangrado, lo que es congruente con los datos publicados(32).

Así mismo, resulta muy llamativo al analizar los datos relacionados con estos pacientes y su tratamiento, que no se observan diferencias significativas en los parámetros relacionados con el procedimiento (tasas de recanalización o complicaciones de la trombectomía) ni en la mayoría de variables pronósticas (ACM maligna, hemorragia sintomática, ictus en progresión, o mortalidad hospitalaria (Tabla 18). Sin embargo, sí existen diferencias en otras variables como el NIHSS al alta o las variables de pronóstico a medio plazo (media de mRS, mRS 0-2 y mortalidad a los tres meses).

Estos datos confirman en primer lugar que técnicamente las técnicas de reperfusión son igual de eficaces para abrir los vasos de los pacientes con enfermedad activa que en la población general, lo que ya se ha sugerido en

estudios previos. Además, es un dato muy interesante que en este subgrupo concreto de pacientes sometidos a reperfusión la mayoría de las variables de evolución clínica no son peores que en la población sin cáncer (a diferencia de los pacientes con enfermedad activa en general), lo que, como se ha comentado anteriormente, puede deberse al bajo número de pacientes o a que los tratamientos de reperfusión mejoren el pronóstico a corto plazo en los pacientes oncológicos que sufren un ictus respecto a los no tratados. Otra posibilidad es que algunos de los pacientes potencialmente candidatos a revascularización se hayan contraindicado por el hecho de tener un cáncer diseminado, aunque esto no parece que haya ocurrido en nuestros pacientes, o al menos no figura de forma clara en las historias clínicas. Es este un punto a aclarar y que precisa sin duda de nuevos estudios o metaanálisis que permitan incluir un mayor número de pacientes de estas características.

Por otra parte, el NIHSS al alta es claramente peor en estos pacientes, lo que puede deberse a que presentan una peor recuperación durante su estancia hospitalaria. Del mismo modo, las variables de pronóstico a medio plazo (mRS y mortalidad a los tres meses) también son significativamente peores, lo que es congruente con los hallazgos descritos en estudios previos, en los pacientes con enfermedad activa. Se podría concluir que los tratamientos de reperfusión no presentan mayor tasa de complicaciones que en la población general pero tampoco cambian la historia natural de la enfermedad, que es la de una neoplasia diseminada.

Análisis multivariante de las variables de pronóstico a medio plazo

Finalmente, se ha realizado un análisis multivariante de las variables de pronóstico a medio plazo (mRS y mortalidad a los tres meses) en los pacientes sometidos a tratamientos de reperfusión (tablas 19 y 20).

Respecto al mRS a los 90 días, la mayoría de estudios previos muestra que el cáncer con enfermedad activa es un predictor independiente de peor pronóstico funcional, junto con la edad, el NIHSS al ingreso, y la transformación hemorrágica (30) (39) (40). En nuestro estudio los resultados son similares, siendo el cáncer con enfermedad activa y la edad las variables que influyen de manera independiente en el pronóstico funcional a 3 meses.

Y en lo referente a la mortalidad a 90 días, el análisis multivariante confirma la enfermedad activa como factor independiente, al igual que en la mayoría de estudios previos, donde oscila entre un 46 y un 59% a los seis meses (26) (30) (32). El resto de factores independientes encontrados son variables pronósticas clásicas en los ictus tratados con terapias de reperusión (NIHSS a la llegada, edad, hemorragia sintomática, ictus en progresión, ACM maligna y la presencia de infecciones respiratorias), lo que apoya la fiabilidad de los resultados de esta tesis.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. El estudio es retrospectivo por lo que la fiabilidad de los datos depende de la rigurosidad a la hora de realizar la historia clínica.
2. El estudio es unicéntrico, y refleja las características de los pacientes de nuestra área concreta de salud.
3. Se realiza un sesgo de selección importante ya que para la inclusión en el estudio los pacientes han tenido que ser valorados por neurología y probablemente muchos de estos pacientes en los que no se activa código ictus ingresen directamente en oncología.
4. El número de pacientes con enfermedad activa y los pacientes sometidos a tratamiento de reperfusión son pocos en comparación con la población global y los resultados al hacer la comparativa se deben tomar con cautela.

CONCLUSIONES

1. Las características de los ictus en pacientes con cáncer en cuanto a factores de riesgo, tipo de ictus y localización son similares a la población general, presentando, sin embargo, mayor proporción de pacientes con ictus de etiología inusual o indeterminada.

2. Globalmente, los pacientes con cáncer que sufren un ictus presentan un peor pronóstico funcional y mayor mortalidad que la población general, en especial aquellos con enfermedad activa en el momento del diagnóstico, que también presentan mayores complicaciones tras el ictus.

3. La mayoría de pacientes con ictus y cáncer con enfermedad activa, se encuentra en un estadio avanzado de su enfermedad en el momento del ictus, y presentan características analíticas y de imagen diferenciales.

4. El hecho de presentar un cáncer con enfermedad activa es un factor pronóstico independiente de mortalidad hospitalaria y a los tres meses, y de peor pronóstico funcional en aquellos pacientes que sufren un ictus.

5. En los pacientes con cáncer e ictus tratados la trombectomía primaria es más frecuente que la terapia combinada, y la respuesta a las terapias de reperfusión (tasas de revascularización, complicaciones cerebrales) es similar a la de la población general, lo que indica que no responden peor al procedimiento y no justifica su exclusión de las mismas.

6. A pesar de lo anterior, los pacientes con cáncer con enfermedad activa sometidos a tratamiento de reperfusión tienen menor probabilidad de tener una

situación funcional independiente (mRS 0-2) a lo 90 días, y la mitad han fallecido en ese momento, la mayoría por causas relacionadas con el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martí-Vilalta JL. Enfermedades vasculares cerebrales. 3a. Barcelona: Mayo Ediciones; 2012. 610 p.
2. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. The Global Health Observatory. World Health Organization.
3. Boix R, del Barrio JL, Saz P, et al. Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys. BMC Neurol. 2006; 6:36.
4. Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. Cerebrovasc Dis 2012; 34(4):272-81.
5. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. enero de 1993;24(1):35-41.
6. Sotomayor-Sobrino MA, Ochoa-Aguilar A, Méndez-Cuesta LA, Gómez-Acevedo C. Interacciones neuroinmunológicas en el ictus. Neurología. junio de 2019;34(5):326-35.
7. Montaner J, Álvarez-Sabín J. La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. Neurología. 2006. 21(4):192-202.

8. Menon BK. Neuroimaging in Acute Stroke. 2020.
9. Philip a Barber, Andrew m Demchuk, Jinjin Zhang, Alastair m buchan. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. The Lancet. 2000. Vol 355.
10. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. The New England Journal of Medicine. 1995;333(24).
11. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke [Internet]. diciembre de 2019 [citado 21 de marzo de 2024];50(12).
12. Goyal M, Menon BK, Van Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. The Lancet. abril de 2016;387(10029):1723-31.
13. Bases moleculares del cáncer. Tema 1, Módulo 1. Master en Neuroncología.
14. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2024. ISBN: 978-84-09-58445-1.
15. Sausville EA, Longo DL. Capítulo 69: Principios del tratamiento del cáncer.

16. Zaorsky NG, Zhang Y, Tchelebi LT, Mackley HB, Chinchilli VM, Zacharia BE. Stroke among cancer patients. *Nat Commun.* 15 de noviembre de 2019;10(1):5172.
17. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore).* 1985 Jan; 64(1): 16–35.
18. Tybjerg AJ, Skyhøj Olsen T, Andersen KK. Prevalence and risk of occult cancer in stroke. *Acta Neurol Scand.* marzo de 2020;141(3):204-11.
19. Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, Siokas V, Tsarouhas K, Tzanakakis G, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review). *Int J Oncol [Internet].* 2 de enero de 2019 [citado 8 de julio de 2024].
20. Navi BB, Kasner SE, Elkind MSV, Cushman M, Bang OY, DeAngelis LM. Cancer and Embolic Stroke of Undetermined Source. *Stroke.* marzo de 2021;52(3):1121-30.
21. Edoute Y, Haim N, Rinkevich D, Brenner B and Reisner SA: Cardiac valvular vegetations in cancer patients: A prospective echocardiographic study of 200 patients. *Am J Med* 102: 252-258, 1997.
22. Saynak M, Cosar-Alas R, Yurut-Caloglu V, Caloglu M, Kocak Z and Uzal C: Chemotherapy and cerebrovascular disease. *J BUON* 13: 31-36, 2008.
23. Plummer C, Henderson RD, O’Sullivan JD, Read SJ. Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack After Head and Neck Radiotherapy: A Review. *Stroke.* septiembre de 2011;42(9):2410-8.

24. Navi BB, Iadecola C. Ischemic stroke in cancer patients: A review of an underappreciated pathology. *Annals of Neurology*. mayo de 2018;83(5):873-83.
25. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 12 de septiembre de 2024];50(12).
26. Yoo J, Kim YD, Park H, Kim BM, Bang OY, Kim HC, et al. Immediate and Long-Term Outcomes of Reperfusion Therapy in Patients With Cancer. *Stroke*. junio de 2021;52(6):2026-34.
27. Weeda ER, Bohm N. Association between comorbid cancer and outcomes among admissions for acute ischemic stroke receiving systemic thrombolysis. *International Journal of Stroke*. enero de 2019;14(1):48-52.
28. Jung S, Jung C, Hyoung Kim J, Se Choi B, Jung Bae Y, Sunwoo L, et al. Procedural and clinical outcomes of endovascular recanalization therapy in patients with cancer-related stroke. *Interv Neuroradiol*. octubre de 2018;24(5):520-8.
29. Gon Y, Okazaki S, Terasaki Y, Sasaki T, Yoshimine T, Sakaguchi M, et al. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients. *Ann Clin Transl Neurol*. abril de 2016;3(4):280-7.
30. Aloizou AM, Richter D, Charles James J, Lukas C, Gold R, Krogias C. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke in Patients with

Malignancy: A Systematic Review. JCM. 11 de agosto de 2022;11(16):4696.

31. Lee EJ, Bae J, Jeong HB, Lee EJ, Jeong HY, Yoon BW. Effectiveness of mechanical thrombectomy in cancer-related stroke and associated factors with unfavorable outcome. BMC Neurol. diciembre de 2021;21(1):57.

32. Costamagna G, Hottinger AF, Milionis H, Salerno A, Strambo D, Livio F, et al. Acute ischaemic stroke in active cancer versus non-cancer patients: stroke characteristics, mechanisms and clinical outcomes. Euro J of Neurology. abril de 2024;31(4):e16200.

33. Kneihsl M, Enzinger C, Wünsch G, Khalil M, Culea V, Urbanic-Purkart T, et al. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer. J Neurol. enero de 2016;263(1):150-6.

34. Eun MY, Jeon ET, Seo KD, Lee D, Jung JM. Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke with Active Cancer: A Meta-Analysis Aided by Machine Learning. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. junio de 2021;30(6):105742.

35. Awad AW, Kilburg C, Ravindra VM, Scoville J, Joyce E, Grandhi R, et al. Predicting Death After Thrombectomy in the Treatment of Acute Stroke. Front Surg. 8 de abril de 2020;7:16.

36. Oki S, Kawabori M, Echizenya S, Shimoda Y, Shimbo D, Osanai T, et al. Long-Term Clinical Outcome and Prognosis After Thrombectomy in Patients With Concomitant Malignancy. Front Neurol. 15 de octubre de 2020;11:572589.

37. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MSV, Panageas KS, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke. Annals of

Neurology. febrero de 2015;77(2):291-300.

38. Kim SG, Hong JM, Kim HY, Lee J, Chung PW, Park KY, et al. Ischemic Stroke in Cancer Patients With and Without Conventional Mechanisms: A Multicenter Study in Korea. Stroke. abril de 2010;41(4):798-801.

39. Lee D, Lee DH, Suh DC, Kwon HS, Jeong DE, Kim JG, et al. Intra-arterial thrombectomy for acute ischaemic stroke patients with active cancer. J Neurol. septiembre de 2019;266(9):2286-93.

40. Verschoof MA, Groot AE, De Bruijn SFTM, Roozenbeek B, Van Der Worp HB, Dippel DWJ, et al. Clinical Outcome After Endovascular Treatment in Patients With Active Cancer and Ischemic Stroke: A MR CLEAN Registry Substudy. Neurology [Internet]. 8 de marzo de 2022 [citado 5 de febrero de 2025];98(10).

