

## ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUÉMICO EN PACIENTES CON CÁNCER. UN ESTUDIO CASO-CONTROL

PEDRO E. COLLA MACHADO<sup>1</sup>, AGUSTÍN PAPPOLLA<sup>1</sup>, CLAUDIA ALONZO<sup>2</sup>, LAURA BRESCACIN<sup>2</sup>,  
ALEJANDRA N. HERIZ<sup>1</sup>, ANDREA HORSCH<sup>1</sup>, IDAIRA PAYARES UTRIA<sup>1</sup>,  
FEDERICO ANRRIQUEZ<sup>1</sup>, FEDERICO SOSA ALBACETE<sup>1</sup>, MARIA B. JUSTICH<sup>1</sup>,  
NATALIA R. BALIAN<sup>1</sup>, MARIA C. ZURRÚ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Neurología, <sup>2</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Aproximadamente uno de cada 10 pacientes que sufre un accidente cerebrovascular isquémico (ACVi) padece cáncer concomitantemente. Nuestro objetivo fue evaluar características clínico-radiológicas del ACVi en pacientes con cáncer y compararlas con otros sin cáncer. Fue un estudio caso-control retrospectivo que incluyó pacientes con ACVi entre julio 2013 y septiembre 2018. Los casos tenían diagnóstico de cáncer y ACVi, y los controles solamente ACVi. Se comparó edad, sexo, factores de riesgo vascular, patrones radiológicos de lesiones, etiología y evolución clínica entre ambos grupos. Hubo 57 casos, 61% (n = 35) eran varones. La edad media fue 75 ± 11 años, sin diferencias en prevalencia de factores de riesgo vascular. En los casos hubo más pacientes con antecedentes de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar (8% vs. 1%, p = 0.01). En 52 se conocía la presencia del cáncer antes del ACVi. El 91% se trató de tumores sólidos (n = 52) y en 54% el tumor no presentaba metástasis. El puntaje NIHSS promedio fue 3.8 ± 4 en los casos, y 9 ± 7 en los controles (p = 0.01). Las lesiones de pequeña arteria fueron menos frecuentes en los casos (2% vs. 26%, p = 0.001). Las lesiones de aspecto embólico fueron más comunes entre los casos (82% vs. 35%, p = 0.001). Aquellos con cáncer tuvieron menor NIHSS, menor frecuencia de lesiones de pequeña arteria, y mayor frecuencia de lesiones de aspecto embólico. La recurrencia a 90 días fue 3 veces mayor y la mortalidad 6 veces mayor en pacientes con cáncer (10% vs. 3%, y 18% vs. 3%. p = 0.08 y 0.001 respectivamente).

**Palabras clave:** accidente cerebrovascular, isquémico, cáncer

**Abstract** *Acute ischemic stroke in cancer patients. A case-control study.* One in 10 patients with ischemic stroke has comorbid cancer. Our goal was to compare stroke patients with cancer against those without cancer in terms of clinical and radiological features, and the underlying mechanism. We conducted a retrospective case-control study in patients admitted with ischemic stroke between July 2013 and September 2018. Cases had a concomitant diagnosis of cancer and acute ischemic stroke, controls only of ischemic stroke. Age, gender, vascular risk factors (VRF), pattern of ischemic lesion in neuroimaging, etiology and clinical outcome were compared between groups. Fifty-seven cases were identified, 61% were male (n = 35), and mean age was 75 ± 11. Fiftytwo had known oncologic disease at the onset of stroke. Most of them had solid tumors (91%, n = 52), and 54% (n = 31) had a non-metastatic tumor at the time of stroke. Prevalence of common VRF between groups was not significantly different. Previous deep venous thrombosis and pulmonary thromboembolism were more frequent in the cancer cohort (8% vs. 1%, p = 0.01). The average NIHSS was 3.8 ± 4 in the cancer group and 9±7 in the control group (p = 0.01). Small artery disease as the etiology of stroke was significantly less common in the cancer group (2% vs. 26%, p = 0.001). Regarding neuroimaging, the embolic pattern was more frequent in patients with cancer (82% vs. 35%, p = 0.001). In these patients recurrence and mortality at 90 days was three and six times higher (10% vs. 3%, and 18% vs. 3%. p = 0.08 and 0.001, respectively).

**Key words:** stroke, ischemic, cancer

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- El cáncer es un factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular. Las características clínicas y radiológicas del ACV asociado a cáncer, y sus implicancias pronosticas son sujeto de discusión.

#### Contribución del artículo al conocimiento actual

- En nuestra cohorte, a los 90 días del evento índice los pacientes con ACV asociado a cáncer presentaron una frecuencia de recurrencia 3 veces mayor y una mortalidad 6 veces mayor en comparación a los pacientes con ACV sin cáncer asociado.

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) representan la segunda causa de muerte y una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial<sup>1</sup>. Un 80% de los ACV son de tipo isquémico. La hipertensión, la diabetes, el tabaquismo y la fibrilación auricular son los principales factores de riesgo vascular. Los pacientes con procesos oncológicos tienen un mayor riesgo de padecer eventos trombóticos, entre ellos el ACV isquémico (ACVI). Se estima que aproximadamente 1 de cada 10 pacientes que sufrió un ACVI padece además cáncer<sup>2</sup>. Nuestro objetivo fue evaluar las características clínico-radiológicas del ACVI en pacientes con cáncer y compararlas con ACVI sin cáncer.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre julio 2013 y septiembre 2018 inclusive. Se incluyeron 3 controles por cada caso. Definición de caso: paciente internado con ACVI y diagnóstico de cáncer previo al ACVI, detectado durante la internación o en los 90 días posteriores al ACV. Definición de control: paciente internado con ACVI sin historia de cáncer previo a la internación, durante la internación y en los 90 días posteriores al ACVI. Los casos y controles fueron pareados por edad y sexo. Las variables continuas se describieron con su media y desviación estándar (DS) o con mediana y rango intercuartil (RIC) de acuerdo a si tenían o no una distribución normal. Las variables categóricas se describieron en porcentaje. En el análisis univariado las variables continuas se compararon con T Test para muestras pareadas cuando tenían una distribución normal, o con U de Mann-Whitney cuando la distribución no era normal. Para el análisis se empleó el *software* Stata 10.0. La conducción de esta investigación se desarrolló cumpliendo los principios éticos acorde a las normas regulatorias de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de La Nación Número 1.480/2011, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, Normas de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (Ley 3311) y la Revisión Ética de Estudios Epidemiológicos del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS). Los datos se recogieron de la historia clínica electrónica institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires. En todos los casos, al momento de empadronarse, firmaron de

forma voluntaria y certificada el consentimiento informado para la utilización de sus datos. Todos los datos de estudio fueron tratados con máxima confidencialidad, de manera anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado a los fines del estudio, de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26. 529 /09. Se mantuvo bajo absoluta confidencialidad y anonimato los datos personales. Dado que se trató de un estudio caso-control retrospectivo que utiliza datos de bases secundarias (la historia clínica electrónica), no se requirió consentimiento informado adicional.

## Resultados

Del 01 de julio del 2013 a septiembre del 2018 se evaluaron 1130 pacientes con ACV isquémico en el programa PROTEGE. Se identificaron retrospectivamente 57 casos de pacientes con ACV y cáncer al momento del evento (siendo este último diagnosticado en la internación o dentro de los 3 meses posteriores al evento), correspondiente al 5% de los pacientes en ese periodo. El 61% (n = 35) eran varones. La edad media fue de 75 ± 11 años. Al evaluar la prevalencia de factores de riesgo vascular clásicos, no se registraron diferencias entre ambos grupos. En los pacientes con cáncer fue más frecuente hallar el antecedente de trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar (8% vs. 1%, p = 0.01) (Tabla 1). En 52 de los casos se conocía la presencia del proceso oncológico antes del ACVI, y solo en 5 el diagnóstico de cáncer surgió en el seguimiento posterior al evento. En el 91% de los casos se trató de tumores sólidos (n = 52). El pulmón fue el sitio primario del cáncer en 23% de los casos, colon en 12%, estómago 9%, próstata en 9%, páncreas en 7%, mama 5% y vejiga en 5%. En el 54% de los casos el tumor no presentaba metástasis cuando se diagnosticó el ACVI. El puntaje NIHSS promedio al momento de admisión fue de 3.8 ± 4 en el grupo de casos, mientras que en los controles fue 9 ± 7, p = 0.01. En aquellos con cáncer, el hematocrito fue menor (34 ± 7 vs. 39 ± 6, p = 0.02), mientras que la eritrosedimentación fue 48 ± 16 vs. 25 ± 13, p = 0.03 y los niveles de proteína C reactiva fueron casi 10 veces mayores (95 ± 19 vs. 10 ± 7, p = 0.001). En los pacientes con cáncer se realizó ecocardiograma transesofágico en 55 casos. En el 80% de ellos no hubo hallazgos significativos. En ocho se detectó presencia de un foramen oval permeable, en dos se detectaron vegetaciones maránticas, y solo en uno se observó la presencia de un trombo intracavitario. Al evaluar las neuroimágenes, en 55 de los 57 pacientes se pudo realizar resonancia cerebral. Allí pudo apreciarse que las lesiones lacunares agudas fueron marcadamente menos frecuentes en aquellos con cáncer (1% vs. 26%. p = 0.001). Las lesiones isquémicas agudas cortico-subcorticales fueron más comunes en ese grupo de casos (82% vs. 35%, p = 0.001). La presencia de daño microvascular crónico (leucoaraiosis) fue

TABLA 1.— *Accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con cáncer Características de casos y controles*

Variable	Casos N: 57	Controles N: 171	p
Edad [Media±DS]	75±11	74± 14	0.80
Varones [% (n)]	61 (35)	60 (103)	0.87
HTA [% (n)]	70 (40)	75 (128)	0.63
DLP [% (n)]	40(23)	44 (75)	0.61
DBT [% (n)]	12 (7)	15 (26)	0.59
FA [% (n)]	7 (4)	11 (19)	0.26
Tabaquismo [% (n)]	29 (17)	30 (51)	0.89
Enfermedad coronaria [% (n)]	8 (5)	13 (22)	0.07
Insuficiencia renal [% (n)]	20 (11)	26 (44)	0.08
Enfermedad vascular periférica [% (n)]	2 (1)	5 (9)	0.85
ACV o AIT previo [% (n)]	14 (8)	9 (15)	0.07
Historia de TVP /TEP [% (n)]	8 (5)	1 (2)	0.01

DS: desviación standard; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia; DBT: diabetes; FA: fibrilación auricular; ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar

más frecuente en grupo control (20% vs. 6%,  $p = 0.01$ ) (Tabla 2). Se observó que la recurrencia a 90 días fue 3 veces mayor y la mortalidad 6 veces mayor en pacientes con cáncer (10% vs. 3%, y 18% vs. 3%.  $p = 0.08$  y  $0.001$  respectivamente) (Tabla 3).

## Discusión

El cáncer de pulmón, uno de los hallazgos de nuestra serie, fue la neoplasia subyacente más frecuente (23%) seguido por el cáncer de colon (12%). Esto contrasta con diversos informes de la literatura donde el cáncer de próstata, colon y mama son los más prevalentes<sup>2,3</sup>. En nuestra serie, los pacientes con ACVi y cáncer presentaron un NIHSS menor que el grupo sin cáncer. Respecto a esto la evidencia es inconsistente, habiendo series con NIHSS mayor o comparable<sup>3,6</sup>. El patrón radiológico menos frecuente fue con lesiones lacunares, siendo esto similar a lo comunicado en la bibliografía. El compromiso de múltiples territorios vasculares se encuentra ampliamente descrito en la literatura como el patrón más frecuente, mientras que en nuestra serie las lesiones córtico-subcorticales únicas fueron el hallazgo más frecuente y el compromiso de más de un territorio fue comparable entre ambos grupos<sup>3-5</sup>. Es destacable también que en nuestra serie no se apreció una prevalencia elevada de lesiones no lacunares previas, mientras que, contrariamente, hubo una mayor prevalencia de lesiones lacunares previas en el grupo

sin cáncer. Esto contrasta con estudios que relevan una mayor prevalencia de lesiones embólicas no agudas (previas) en pacientes con ACVI y cáncer<sup>5</sup>. La elevación de la eritrosedimentación y proteína C reactiva observada en nuestra serie es concordante con lo comunicado por otros estudios<sup>6</sup>. Es escasa la bibliografía acerca de la mortalidad a 3 meses de pacientes con ACVI y cáncer. En una serie que informó mortalidad de pacientes con ACVI y cáncer a los 90 días, la misma fue de 46.9%, pero en su cohorte la mediana de NIHSS fue de 8 (mientras que el promedio de la nuestra fue 3.8)<sup>7</sup>. Otro estudio comunicó que los pacientes con ACV isquémico criptogénico tenían una mortalidad mediana 3 veces superior en comparación a pacientes con cáncer y ACVI de mecanismo establecido<sup>8</sup>. Adicionalmente, otro estudio mostró que la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con cáncer y ACVI isquémico era superior al triple que controles sin cáncer (21.9 vs. 6.2%)<sup>9</sup>, hallazgo similar al de Grazioli y col. (21.5% vs. 10%)<sup>10</sup>. En pacientes con cáncer que padecen un ACV, es habitualmente sencillo establecer una relación entre uno y otro. Por otro lado, siempre es oportuno relevar elementos clínicos que puedan orientar a un cáncer oculto (ej. tabaquismo, pérdida de peso, astenia, tos crónica, cambios en hábito evacuatorio, alteraciones miccionales en el hombre, tumoraciones en la mama en mujeres, etc.). Sin embargo, es discutible cuáles son los elementos paraclínicos que pueden sugerir la presencia de una malignidad encubierta. En la bibliografía, la elevación de parámetros humorales (dímero D<sup>11</sup>, proteína C reactiva,

TABLA 2.– *Accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con cáncer Características radiológicas de las lesiones vasculares*

Topografía lesional en resonancia magnética	Casos N: 55	Controles N: 171	p
Isquemia en cerebelo y tronco aguda [% (n)]	1(1)	1(2)	0.90
Isquemia lacunar aguda [% (n)]	1 (1)	26 (44)	0.001
Isquemia subcortical no lacunar aguda [% (n)]	4 (3)	18 (31)	0.01
Isquemia córtico subcortical aguda [% (n)]	82 (47)	35 (60)	0.01
Isquemias agudas múltiples [% (n)]	5 (3)	2 (4)	0.19
Daño vascular preexistente	Casos N: 55	Controles N: 171	p
Leucoaraiosis (Fazekas $\geq 2$ ) [% (n)]	6 (3)	20 (34)	0.01
Isquemias lacunares previas [% (n)]	1 (1)	12 (20)	0.05
Isquemias no lacunares previas [% (n)]	6 (10)	4 (3)	0.65

TABLA 3.– *Accidente cerebrovascular isquémico en pacientes con cáncer Comparación del NIHSS de ingreso, recurrencia y mortalidad, y laboratorio entre casos y controles*

Variable	Casos N = 57	Controles N = 171	p
NIHSS de ingreso			
(Media $\pm$ DS)	3.8 $\pm$ 4	9 $\pm$ 7	0.01
Recurrencia a 90 días %(n)	10 (6)	3 (5)	0.08
Mortalidad a 90 días %(n)	18 (10)	3 (5)	0.001
Hematocrito (Media $\pm$ DS)	34 $\pm$ 7	39 $\pm$ 6	0.02
Blancos (Media $\pm$ DS)	11 320 $\pm$ 3401	10 534 $\pm$ 2918	0.17
Plaquetas (Media $\pm$ DS)	193200 $\pm$ 64 320	198 234 $\pm$ 61 398	0.19
ESD (Media $\pm$ DS)	48 $\pm$ 16	25 $\pm$ 13	0.03
Fibrinógeno (Media $\pm$ DS)	456 $\pm$ 39	359 $\pm$ 47	0.08
PCR ultrasensible (Mediana $\pm$ RIC)	95 $\pm$ 19 (40-97)	10 $\pm$ 7 (2-10)	0.001

NIHSS: Escala del Ictus del Instituto Nacional de Salud; DS: desviación standard; ESD: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartil

y eritrosedimentación) y radiológicos (signo de los tres territorios<sup>12, 13</sup>) se informan con frecuencia como sugerentes de una neoplasia oculta en contexto de un ACVI. En nuestro estudio el hallazgo paraclínico que alcanzó significancia estadística fue la elevación de la PCR ultrasensible y de la eritrosedimentación. Sin embargo, cabe mencionar que debido a que no se solicita rutinariamente, solo un porcentaje bajo de pacientes tenía determinación de dímero D, por lo que este valor no fue considerado para el análisis. Un estudio retrospectivo encontró que la presencia de una combinación de factores clínicos y

paraclínicos (elevación de dímero D, tabaquismo y anemia) se asoció con una prevalencia de cáncer oculto en 53% de los casos<sup>14</sup>. En nuestro estudio los pacientes con enfermedad oncológica asociada tenían historia previa de enfermedad trombotica venosa, siendo la diferencia estadísticamente significativa. Otro estudio retrospectivo encontró que ante la presencia conjunta de lesiones en múltiples territorios vasculares y valores de dímero D > 0.55 mg/l, la especificidad y el valor predictivo positivo para una prevalencia de 11% de cáncer oculto fue de 99.7% y 92.9% respectivamente<sup>15</sup>. En nuestro caso los

ACVI asociados a cáncer presentaron patrones de lesión cortical, siendo la enfermedad de pequeña arteria menos frecuente en estos pacientes que en los del grupo control. La lesión en múltiples territorios fue más frecuente en los casos, aunque no mostró diferencias estadísticamente significativas en relación a los controles. En nuestra serie de casos, los pacientes con cáncer tuvieron un NIHSS menor, menor frecuencia de lesiones de pequeña arteria, y mayor frecuencia de lesiones de aspecto embólico. La mortalidad a 3 meses fue 6 veces mayor que en los controles. Una de las limitaciones de nuestro estudio es que no disponemos de información completa en relación a *screening* (tamizaje) de enfermedad oncológica en los casos (y de particular importancia es que tampoco en los controles). Esto puede ser relevante dado que en los controles no se puede descartar que se haya incluido algún paciente con estadios muy tempranos (asintomáticos u oligosintomáticos) en el grupo control. A pesar de esto, tras la revisión bibliográfica y apoyándonos en nuestra experiencia, entendemos que la presencia de lesiones corticales o en múltiples territorios vasculares y la elevación de marcadores humorales sugiere considerar la posibilidad de un cáncer oculto.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization. En: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/); consultado abril 2020.
2. Sanossian N, Djabiras C, Mack WJ, Ovbiagele B. Trends in cancer diagnoses among inpatients hospitalized with stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22: 1146-50.
3. Selvik HA, Thomassen L, Logallo N, Næss H. Prior cancer in patients with ischemic stroke: the Bergen NOR-STROKE study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: 919-25.
4. Karlińska AG, Gromadzka G, Karliński MA, Członkowska A. The activity of malignancy may determine stroke pattern in cancer patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 778-83.
5. Schwarzbach CJ, Fatar M, Eisele P, et al. DWI lesion patterns in cancer-related stroke - specifying the phenotype. *Cerebrovasc Dis Extra* 2015; 5: 139-45.
6. Cocho D, Gendre J, Boltes A, et al. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015; 24: 1324-8.
7. Cutting S, Wettengel M, Conners JJ, Ouyang B, Busl K. Three-month outcomes are poor in stroke patients with cancer despite acute stroke treatment. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 809-15.
8. Navi BB, Singer S, Merkler AE, et al. Cryptogenic subtype predicts reduced survival among cancer patients with ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: 2292-7.
9. Kneihsl M, Enzinger C, Wunsch G, et al. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer. *J Neurol* 2016; 263:150-6.
10. Grazioli S, Paciaroni M, Agnelli G, Acciarresi M, Alberti A. Cancer-associated ischemic stroke: A retrospective multicentre cohort study. *Thromb Res* 2018; 165: 33-7.
11. Gon Y, Sakaguchi M, Takasugi J, et al. Plasma D-dimer levels and ischaemic lesions in multiple vascular regions can predict occult cancer in patients with cryptogenic stroke. *Eur J Neurol* 2017; 24: 503-8.
12. Noh AM, Staff I, Finelli PF. Three territory sign: an MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (Trousseau syndrome). *Neurol Clin Pract* 2019; 9: 124-8.
13. Finelli PF, Noh A. Three-territory DWI acute infarcts: diagnostic value in cancer-associated hypercoagulation stroke (Trousseau syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37: 2033-6.
14. Selvik HA, Bjerkreim AT, Thomassen L, et al. When to screen ischaemic stroke patients for cancer. *Cerebrovasc Dis* 2018; 45: 42-7.
15. Guo YJ, Chang MH, Chen PL, et al. Predictive value of plasma (D)-dimer levels for cancer-related stroke: a 3-year retrospective study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23: e249-54.

-----  
 [...] *Leí a Papini y lo olvidé. Sin sospecharlo, obré del modo más sagaz; el olvido bien puede ser una forma profunda de la memoria. Sea lo que fuere, quiero referir una experiencia personal. Ahora al releer aquellas páginas tan remotas, descubro en ellas, agradecido y atónito, fábulas que he creído inventar y que he reelaborado a mi modo en otros puntos del espacio y del tiempo. Más importante aún ha sido descubrir el idéntico ambiente de mis ficciones [...]*

Jorge Luis Borges (1899-1986)

La biblioteca de Babel. Prólogos. Buenos Aires; Emecé, 2006. En: Giovanni Papini. El espejo que huye. p 106