

TRATAMIENTO, PRONÓSTICO Y DESENLACE NEUROLÓGICO EN PACIENTES ADULTOS CON GLIOMAS DE BAJO GRADO

**Tania Yicela Calderón Cubillos
Jessica Paola Enríquez Guerrero**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2022**

TRATAMIENTO, PRONÓSTICO Y DESENLACE NEUROLÓGICO EN PACIENTES ADULTOS CON GLIOMAS DE BAJO GRADO

**Tania Yicela Calderón Cubillos
Jessica Paola Enríquez Guerrero**

Director: Andrés Mariano Rubiano Escobar

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2022**



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Agradecimientos

Al ver el resultado logrado con este proyecto, solamente tenemos una palabra: ¡Gracias!

Todo el trabajo realizado fue posible gracias al apoyo incondicional del Dr. Andrés Mariano Rubiano Escobar, el Dr. Jorge Humberto Aristizábal y el Dr. Javier Jacobo. Gracias por sus orientaciones, por compartir sus conocimientos de manera profesional e invaluable, por su paciencia, por su dedicación, perseverancia y tolerancia.

A la Fundación Cardioinfantil por abrirnos las puertas y habernos facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de este proyecto.

Gracias a nuestros docentes del área de investigación, que han sido parte de nuestro camino universitario, gracias por su guía, su apoyo, sus consejos y sus palabras de aliento.

Gracias infinitas a ustedes y, por supuesto, a Dios, por ponerlos en nuestro camino.

Tabla de contenido

Lista de tablas	8
Lista de gráficos	9
Lista de anexos	10
Resumen	11
Abstract	12
1 Planteamiento del problema	13
2 Pregunta problema	16
3 Justificación	17
4 Objetivos	19
4.1 Objetivo principal	19
4.2 Objetivos específicos	19
5 Marco teórico	20
5.1 Generalidades y clasificación de los gliomas	20
Tabla 1. Clasificación de los tumores primarios del sistema nervioso central.	20
5.2 Patogenia	23
5.3 Presentación y manifestaciones clínicas	25
5.4 Métodos diagnósticos	27
5.5 Tratamiento	28
5.6 Pronóstico	34

5.7	Desenlace y evaluación neurológica.....	36
6	Metodología	39
6.1	Diseño	39
6.2	Método de recopilación de datos.....	39
6.3	Paciente	39
6.4	Población y muestra	39
6.5	Intervención.....	39
6.6	Tiempo.....	39
6.7	Criterios de selección.....	40
7	Recolección de los datos	41
Tabla 2.	Tabla de variables y recolección de datos	41
8	Plan de análisis	45
9	Resultados	46
9.1	Síntoma Cardinal	46
Grafica 1.	Síntoma Cardinal.	46
9.2	Edad asociada a mortalidad.....	47
Grafica 2.	Edad asociada a mortalidad.....	47
9.3	Volumen tumoral prequirúrgico asociado a mortalidad	48
Grafica 3.	Volumen tumoral prequirúrgico y mortalidad.	48
9.4	Porcentaje de resección asociado a supervivencia	49

Grafica 4. Porcentaje de resección y supervivencia.	49
10 Discusión.....	50
10.1 Limitaciones.....	50
10.2 Recomendaciones.....	51
11 Referencias bibliográficas.....	52
Anexo 1. Base de datos	57
Anexo 2. Ki67	59
Anexo 3. Mortalidad y tamaño tumoral.....	59
Anexo 4. Sobrevida por Ki67	59

Lista de tablas

Tabla 1.	Clasificación de los tumores primarios del sistema nervioso central.	20
Tabla 2.	Tabla de variables y recolección de datos	41

Lista de gráficos

Grafica 1.	Sintoma cardinal.....	46
Grafica 2.	Edad asociada a mortalidad.....	¡Error! Marcador no definido.
Grafica 3.	Volumen tumoral prequirúrgico y mortalidad.	48
Grafica 4.	Porcentaje de resección y supervivencia.....	¡Error! Marcador no definido.

Lista de anexos

Anexo 1. Base de datos	57
Anexo 2. Ki67	59
Anexo 3. Mortalidad y tamaño tumoral	59
Anexo 4. Sobrevida por Ki67	59

Resumen

La incidencia y mortalidad de los tumores cerebrales ha aumentado en los últimos años, reportándose 241.037 muertes a nivel mundial. Los gliomas representan el 24% de los tumores cerebrales en adultos y en Latinoamérica en el 2016 del 62,1% de tumores del sistema nervioso el 89% corresponden a gliomas. Su diagnóstico y tratamiento varían según sus características y las del paciente, siendo un reto debido a la heterogeneidad molecular y clínica. Esto impacta el desarrollo social y económico de los países en desarrollo y en salud pública afectando sobrevida y desenlace neurológico.

Objetivos. Describir los factores que influyen en el tratamiento, pronóstico y desenlace neurológico de pacientes adultos con Gliomas de bajo grado de la Fundación Cardio Infantil.

Materiales y métodos. Estudio retrospectivo observacional descriptivo/ analítico. Se revisaron 533 historias clínicas de pacientes adultos con glioma de bajo grado, 17 cumplieron con los criterios de selección, se utilizó estadística descriptiva para obtener resultados preliminares. La relación entre las características del glioma y tipo de tratamiento recibido se analizará con prueba de chi cuadrado y prueba de Mann Whitney. La sobrevida se analizará con curva de Kaplan Meier.

Resultados. Un volumen tumoral prequirúrgico menor a 30 CC se asoció a mortalidad del 57%, un volumen tumoral prequirúrgico entre 30- 50 cc a mortalidad del 20% y los pacientes con volumen tumoral prequirúrgico mayor a 50CC a mortalidad del 25%.

Conclusión. Estos resultados son una muestra preliminar de los hallazgos y no son conclusivos, es necesario continuar el estudio.

Palabras claves: glioma, neoplasias encefálicas, astrocitoma, pronóstico, evaluación neurológica.

Abstract

The incidence and mortality of brain tumors has increased in recent years with 241,037 deaths reported worldwide. Gliomas represent 24% of brain tumors in adults and in Latin America in 2016 of the 62.1% of nervous system tumors 89% correspond to gliomas. Diagnosis and treatment vary according to its characteristics and those of the patient, being a challenge due to molecular and clinical heterogeneity. This impacts the social and economic development of developing countries on public health affecting survival and neurological outcome.

Objective. To describe the factors that influence the treatment, prognosis, and neurological outcome of adult patients with low-grade gliomas at the Fundación Cardio Infantil.

Materials and methods. Retrospective observational descriptive/analytical study. We reviewed 533 medical records of adult patients with low-grade glioma, 17 met the selection criteria, descriptive statistics were used to obtain preliminary results. The relationship between glioma characteristics and type of received treatment will be analyzed with chi-square test and Mann Whitney test. Survival will be analyzed with Kaplan Meier curve.

Results. A preoperative tumor volume less than 30 cc was associated with 57% mortality, a preoperative tumor volume between 30-50 cc with 20% mortality and patients with a preoperative tumor volume greater than 50 cc with 25% mortality.

Conclusion. These results are a preliminary sample of the findings and are not conclusive; it is necessary to continue the study.

Keywords: Glioma, brain neoplasm, astrocytoma, adjuvant radiotherapy, prognosis, neurological examination.

1 Planteamiento del problema

La incidencia y mortalidad por cáncer ha aumentado rápidamente a nivel mundial¹. Para el 2018 GLOBOCAN reporta 296.851 casos de tumores cerebrales con un número de muertes de 241.037 a nivel global teniendo un impacto desfavorable en países en desarrollo^{1,2}. En Colombia, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte, así mismo, para el 2017 las neoplasias mostraron una tendencia creciente y aportaron el 20,20% de las muertes en la población general, siendo los tumores cerebrales primarios una gran causa de morbilidad, desconociéndose su estatus epidemiológico actual y comportamiento en la población.¹⁻³

Los tumores primarios del sistema nervioso central hicieron parte del 1,4% de los nuevos diagnósticos de cáncer en 2015 y representan el 2,6% de las muertes por esta causa a nivel mundial. Los gliomas representan alrededor del 24% de los tumores cerebrales en el adulto, siendo estos los segundos más frecuentes después de los meningiomas, en pacientes entre los 55 y los 84 años siendo estos parte importante de la población económicamente activa. Dentro de las lesiones gliales el 50% pertenecen a glioblastomas, tumor maligno más común en el adulto.¹ El Registro Central de Tumores Cerebrales de Estados Unidos (CBTRUS) estima que la incidencia de gliomas y glioblastomas es de 6,61 y 3,19 por cada 100.000 personas, respectivamente³. Se presentan con mayor frecuencia en hombres (55%) y afectan más a blancos que a hispanos. El lóbulo frontal es el más afectado por las lesiones gliales y la sobrevida en general depende del subtipo histológico, 90% a 10 años para los tumores con histología WHO I y menos del 5% a 10 años para los WHO IV⁴⁻⁶

En Latinoamérica para el año 2016 del 62,1% de los tumores del sistema nervioso, aproximadamente, el 89% corresponden a gliomas ¹. Respecto a estadísticas locales en Colombia, aunque se han realizado estudios epidemiológicos en diferentes zonas del país, no se cuenta con un registro masivo de tumores cerebrales, por lo cual se desconoce su estado epidemiológico.

Por otro lado, se han estudiado diferentes factores de riesgo para el desarrollo de tumores cerebrales primarios y, a pesar de que la mayoría de los pacientes no tienen factores de riesgo identificables, a continuación, se enumeran los factores de riesgo más estudiados ⁷. La radiación ionizante se ha asociado con varios tumores de Sistema Nervioso Central, incluidos los hemangioblastomas, linfomas y tumores embrionarios; sin embargo, dentro de los más comúnmente inducidos por radiación son los meningiomas, gliomas y schwannomas, encontrándose una asociación más fuerte con el riesgo de meningioma en comparación con el glioma. ⁷

En cuanto a las radiaciones no ionizantes, aunque se han realizado varios estudios, no se ha establecido una relación causal definitiva con el desarrollo de tumores cerebrales por el uso de campos electromagnéticos de radiofrecuencia (RF-EMF), incluidos los teléfonos móviles ⁸. Se atribuye un aumento muy mínimo del riesgo de glioma con el uso de teléfonos celulares a largo plazo (>10 años) ⁹. Por tal razón la OMS y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasificaron los campos electromagnéticos de radiofrecuencia (RF-EMF) como posiblemente cancerígenos para los humanos en 2011 y para el 2015 lo ajustaron a probablemente cancerígenos ¹⁰. Sin embargo, como se mencionó anteriormente dicha asociación sigue siendo controvertida y se necesita más investigación ¹⁰.

Respecto a los síndromes hereditarios y susceptibilidad genética, la literatura reporta que menos del 5% de los tumores cerebrales primarios presenta una predisposición genética ¹¹. Así mismos estudios realizados en familiares de primer grado de pacientes con glioma han demostrado que la incidencia es de 2 a 3 veces mayor que en personas sin familiares con glioma, sin embargo, los tamaños de muestra para estos estudios es generalmente pequeña, debido a la rareza del glioma familiar ¹². El síndrome familiar más comúnmente asociado con tumores cerebrales es la mutación en el gen NF tipo 1, que se asocia con gliomas del nervio óptico, gliomas hemisféricos y pedunculares, de los cuales el 30-50% presentan mutaciones de novo de dicho gen ubicado en el locus cromosómico 17q11, mientras que la mutación NF tipo 2 es menos común y se asocia principalmente con schwannomas vestibulares bilaterales ^{4,13}

Lo anterior deja en evidencia la importancia del presente estudio, ya que permite evaluar una población de pacientes adultos con diagnóstico de glioma de bajo grado en un rango de edad de 18 a 80 años tratados en la Fundación Cardio Infantil durante el periodo enero de 2006 a 31 de diciembre de 2020, con el fin de identificar, describir y analizar los diferentes factores que influyen en el tratamiento recibido, así como en el pronóstico y desenlace neurológico de los mismos. Esto brinda a los profesionales de la salud mayor evidencia y soporte epidemiológico, permitiéndoles incidir en dichos factores, a través del planteamiento de políticas en salud encaminadas en el mejoramiento de la distribución de recursos para este tipo de patología, siendo esta considerada una problemática que afecta tanto la salud como la economía a nivel mundial.

2 Pregunta problema

¿Cuáles son los factores que influyen en el tratamiento, pronóstico y desenlace neurológico de los pacientes con gliomas difusos de bajo grado de la Fundación Cardio Infantil de la Ciudad de Bogotá?

3 Justificación

De todos los casos de cáncer, una tercera parte es prevenible y otro tercio es curable si se detecta oportunamente⁹. Desafortunadamente, el 75% de los pacientes en los países en desarrollo presentan tumores avanzados o incurables al momento del diagnóstico por lo cual se hace necesaria la implementación de las medidas efectivas para el control de la enfermedad ¹⁴.

La mortalidad a causa de los tumores cerebrales aumenta con la edad. El enfoque del tratamiento varía de acuerdo con las características del tumor y del paciente, siendo este un reto debido a la heterogeneidad molecular y clínica de este tipo de tumores, la clasificación molecular e histológica son elementos importantes en el momento del diagnóstico, puesto que determinan en gran manera el tratamiento adecuado para cada paciente, el cual impacta directamente en la sobrevida y desenlace neurológico de los mismos.¹⁵

A pesar de que en Colombia se han realizado investigaciones que abarcan la epidemiología y caracterización de los tumores cerebrales primarios en el adulto, así como su sobrevida, dichas investigaciones han presentado múltiples limitaciones ya que actualmente se cuenta con muy pocas fuentes de información sobre este tipo de patologías. ^{16,17}

Teniendo en cuenta lo anterior, en nuestro país se hace necesario aportar datos y evidencia concerniente a la epidemiología de los tumores cerebrales, con el fin de conocer el estado actual,

comportamiento y pronóstico de estos mismos, adicionalmente, conocer cuáles son los tumores cerebrales que más frecuentemente afectan la población colombiana. Acorde a esto, este estudio tiene como objetivo describir los diferentes factores que podrían influir en el tratamiento, pronóstico y desenlace neurológico de los pacientes con gliomas difusos de bajo grado en un rango de edad de 18 a 80 años desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2020 de la Fundación Cardio Infantil.

4 Objetivos

4.1 *Objetivo principal*

Describir los factores que influyen en el tratamiento, pronóstico y desenlace neurológico de pacientes adultos con Gliomas difusos de bajo grado de la Fundación Cardio Infantil en un rango de edad de 18 a 80 años durante el periodo enero de 2006 a 31 de diciembre de 2020.

4.2 *Objetivos específicos*

- Describir el tamaño, localización, tipo histológico, KI 67, síntoma cardinal y síntomas asociados en pacientes con glioma difuso de bajo grado de la fundación cardio infantil.
- Describir el manejo y tratamiento recibido por los pacientes con glioma difuso de bajo grado en la fundación cardio infantil
- Analizar la posible asociación entre la localización, tamaño, tipo histológico, síntoma cardinal, síntomas asociados y tratamiento recibido frente a la sobrevida y desenlace neurológico de los pacientes con glioma difuso de bajo grado con un seguimiento a largo plazo superior a 1 año
- Evaluar la sobrevida y sobrevida libre de progresión de los pacientes con glioma difuso de bajo grado en la Fundación Cardioinfantil durante 2006 a 2020.

5 Marco teórico

5.1 Generalidades y clasificación de los gliomas

Los gliomas son tumores primarios del sistema nervioso central (TPSNC). derivados de la transformación neoplásica de las células gliales, es decir poseen características histológicas similares a estas. En el sistema nervioso central (SNC) adulto, los tres tipos de células gliales que dan lugar a tumores son los astrocitos, los oligodendrocitos y las células ependimarias.¹⁸ La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló un sistema de clasificación que agrupa los TPSNC en grados del I al IV basado en la célula de origen del proceso tumoral y las características morfológicas asociadas al pronóstico. Este ha sido empleado desde 1979, siendo la versión más reciente la de 2016.¹⁹ La tabla 1 muestra como se clasifican los TPSNC.²⁰

Tabla 1. Clasificación de los tumores primarios del sistema nervioso central.

Grado OMS	Descripción
<i>OMS Grado I</i>	Este grado incluye los tumores circunscritos, de crecimiento lento y bajo potencial de conversión a un tumor de mayor malignidad.
<i>OMS Grado II</i>	Este grado incluye los tumores de borde difuso, crecimiento lento y, algunos, con tendencia a progresar a tumores de mayor malignidad
<i>OMS Grado III</i>	Este grado incluye los tumores infiltrantes con células atípicas o anaplásicas y mayor número de mitosis.
<i>OMS Grado IV</i>	Este grado incluye los tumores de rápido crecimiento con alta tasa mitótica, pueden presentar vasos de neoformación y áreas de necrosis.

Nota: La tabla representa la clasificación de los tumores primarios del sistema nervioso central. Tomado de: Louis D; et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary.²⁰

Así mismo los gliomas se diferencian en dos grupos, de acuerdo con el grado de infiltración del parénquima cerebral circundante, gliomas bien delimitados o circunscritos y gliomas infiltrantes o difusos (GI), que infiltran el tejido cerebral vecino de manera difusa.²⁰ los GI constituyen la segunda neoplasia primaria del SNC en el adulto, después del meningioma, representan el 28% de todos los tumores primarios y el 80% de los tumores primarios malignos.¹⁹

En la clasificación de la OMS de 2016 los gliomas difusos incluyen, los tumores astrocíticos de grado II y III, los oligodendrogliomas de grado II y III, los glioblastomas y los gliomas difusos de la infancia. Excluyendo los astrocitomas que presentan un patrón de crecimiento más circunscrito, que carecen de alteraciones de la familia del gen IDH y que con frecuencia presentan alteraciones de BRAF o mutaciones TSC1/TSC2, como los son el astrocitoma pilocítico, el xantoastrocitoma pleomórfico y el astrocitoma de células gigantes subependimarias/SEGA²⁰. Así mismo los astrocitomas difusos de grado II de la OMS y los astrocitomas anaplásicos de grado III de la OMS se dividen categorías, categoría IDH-mutante, IDH-tipo salvaje y NOS.²⁰

5.1.1 Tumores astrocíticos

El astrocitoma es un tipo de glioma, recibe su nombre de los astrocitos que son las células estrelladas de las cuales se originan. Estos pueden aparecer en múltiples localizaciones del sistema nervioso central como el cerebro, el cerebelo, el tallo cerebral y la médula espinal.²⁰ Los astrocitomas son los tumores más letales y difíciles de tratar entre las neoplasias neuroepiteliales.^{19,20}

5.1.1.1 *Astrocitoma Grado II (Astrocitomas difuso)*

Los astrocitomas difusos son los gliomas de bajo grado más frecuentes, son tumores de crecimiento lento, difusamente infiltrantes con una mayor celularidad y atipia, pero sin mitosis, proliferación endotelial, o necrosis.²¹ Se describen 3 variantes histológicas, astrocitoma fibrilar, el gemistocítico y el protoplásmico, sin embargo, pueden presentarse de forma mixta.²² Se presenta principalmente en adultos jóvenes, sin embargo, puede aparecer en niños y adultos mayores. Clínicamente se manifiestan con cefaleas, convulsiones y hemiparesia.²¹

5.1.1.2 *Astrocitoma Grado III (astrocitoma anaplásico)*

Los astrocitomas anaplásicos son lesiones que exhiben mayor celularidad, atipia nuclear más marcadas e hipercromía, así como mitosis, pero no proliferación endotelial o necrosis, lo que le confiere un mal pronóstico.²² Se presentan principalmente en la edad adulta con una incidencia máxima entre los 40 y los 50 años.²¹ Clínicamente se manifiestan con convulsiones, alteraciones visuales, déficits focales o deterioro cognitivo progresivo, sin embargo, la sintomatología puede variar en función de la localización, tamaño y edema asociado.^{19,20}

5.1.2 *Oligodendrogliomas*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica en grado II los oligodendrogliomas y en grado III los oligodendrogliomas anaplásicos. tanto los oligodendrogliomas grado II, como los grado III pueden involucrar o no mutaciones de isocitrato deshidrogenasa (IDH) tipo 1 o 2, así como codeleción de los brazos cromosómicos 1p y 19q (CODEL1p19q).²⁰ Clínicamente se manifiestan con convulsiones debido a la naturaleza cortical de su presentación. Se presentan principalmente entre la cuarta y quinta década

de la vida. Los oligodendrogliomas de grado II tienen una supervivencia media de unos 17 años, mientras que los tumores de grado III tienen una supervivencia media de sólo unos 10,5 años.¹

5.1.3 Glioblastomas

Los glioblastomas son tumores pleomórficos, densamente celulares con actividad mitótica, proliferación microvascular o necrosis. Se describen 4 variantes histológicas, el glioblastoma de células gigantes, el glioblastoma de células pequeñas, el gliosarcoma y el glioblastoma con el componente oligodendroglioma.²⁰ Se presentan principalmente en la edad adulta. Estos tumores pueden desarrollarse a partir de astrocitomas de grado inferior como el grado II o astrocitomas anaplásicos y el grado III o astrocitoma anaplásico, sin embargo, con mayor frecuencia, se manifiestan de novo, sin ninguna evidencia de una lesión precursora menos maligna.²¹

5.2 Patogenia

Los gliomas representan el tumor primario cerebral más común en adultos, siendo la localización más frecuente de este tipo de tumores es el lóbulo frontal. En 2009, se descubrió que la mayoría de los gliomas difusos de bajo grado presentan mutaciones en la enzima isocitrato deshidrogenasa (IDH1).²³ Estas mutaciones se identificaron en más del 80% de los tumores histológicamente clasificados como glioma difuso de bajo grado y se asocian con una mejor supervivencia.^{23–26}

El curso clínico de los gliomas de bajo grado consiste en un periodo asintomático seguido de una fase sintomática que continúa con una fase progresiva de la lesión. Aunque la mutación en los genes IDH1 y 2 es común en los gliomas de bajo grado se deben tener en cuenta las características, diferencias

moleculares y el comportamiento patogénico entre astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas.²⁶

Aunque ya se conoce la asociación de la mutación IDH con el desarrollo de gliomas, el mecanismo exacto de transformación maligna de las células gliales aún no es claro. Se sugiere que el desarrollo de gliomas de bajo grado se debe a la mutación IDH y la pérdida de función de P53 y ATRX que permite la generación de linajes neurogliales postmitóticos a partir de células madre lo que resulta en el crecimiento lento de células tumorales diferenciadas y proliferantes, contribuyendo al desarrollo de estos gliomas.²³

Los astrocitomas de bajo grado presentan mutaciones de inhibición sobre TP53 y ATRX. El gen P53 supresor de tumores está inactivado en el 50% de todos los cánceres en los humanos, su capacidad para regular la progresión del ciclo celular como respuesta a estrés celular y alteraciones en el ADN le otorgan un papel importante en la preservación de la integridad del genoma y la prevención del desarrollo de lesiones tumorales. Por su parte, la inactivación de ATRX contribuye al fenotipo celular invasivo y migratorio de los gliomas.²³

Los cambios moleculares patognomónicos del oligodendroglioma son la delección cromosómica 1p y 19q y la mutación en el promotor de TERT. la codelección hemiciigótica de los brazos cromosómicos 1p y 19q conllevan a la pérdida de varios genes y la mutación del promotor TERT permite un mecanismo que mantiene la longitud de los telómeros y evita la senescencia replicativa.^{23,25,26}

Los astrocitomas y oligodendrogliomas de bajo grado IDH mutado hacen progresión maligna a gliomas de alto grado. Se ha demostrado que si el tumor inicial es IDH mutado su recurrencia tendrá esta misma mutación en el 100% de los casos. Esto sugiere que la mutación IDH1 y 2 es necesaria e importante para la progresión tumoral.²³

5.3 Presentación y manifestaciones clínicas

Usualmente se presentan en pacientes adultos jóvenes entre los 25 y 45 años. Los astrocitomas conmutación IDH son más frecuentes en niños y adolescentes en comparación los oligodendrogliomas con delección 1p/19q y mutación IDH se presentan en pacientes mayores de 60 años.²⁵ Los gliomas son lesiones de crecimiento lento con una tasa de crecimiento anual de 4 a 6 mm si no se tratan.²⁵

El crecimiento lento del tumor permite que sea posible la adaptación cortical y la reorganización funcional y morfológica en el tejido cerebral permitiendo así que el déficit neurológico no se presente de manera temprana y las convulsiones sean su manifestación clínica inicial.²⁶

La presentación clínica no es específica y depende de la ubicación del tumor. Generalmente los pacientes cursan con convulsiones de nueva aparición en el 70 al 90% de los casos y este es el síntoma que conlleva al diagnóstico del tumor. Las convulsiones asociadas a lesiones tumorales cerebrales son clasificadas como convulsiones focales o convulsiones tonicoclónicas bilaterales.^{25,26}

El lóbulo frontal es el lóbulo más afectado por este tipo de tumores, las convulsiones tónicas asimétricas con extensión de miembro superior se originan en el área motora suplementaria, las convulsiones somatosensoriales o jacksonianas se asocian con el área prerrolándica, las alteraciones del

habla y la agitación motora se presentan cuando el tumor está ubicado a gran profundidad. Los síntomas son muy variables y los pacientes pueden cursar con alucinaciones auditivas y alteraciones del lenguaje y la memoria, parestesias faciales, disnea, disartria y convulsiones motoras focales que se relacionan con diferentes localizaciones del tumor en el tejido cerebral.²⁶

La presentación de déficit neurológico focal o déficit cognitivo es menos frecuente en el inicio de la enfermedad y se asocia con calidad de vida reducida y un comportamiento tumoral más agresivo especialmente en pacientes mayores de 65 años²⁶. Generalmente, los gliomas de bajo grado progresan a tumores agresivos secundarios de alto grado, como el glioblastoma. El tiempo de progresión puede variar desde 2 años hasta más de una década dependiendo de sus características moleculares y su localización en el cerebro.^{25,26}

La incidencia de la transformación maligna fue de 0.17 por persona por año, la progresión maligna de estos tumores se asocia con mortalidad. Los factores de riesgo de progresión maligna son edad avanzada, sexo masculino, localización múltiple del tumor, tratamiento con quimioterapia exclusiva y la presencia de enfermedad residual.^{26,27} A pesar de un tratamiento adecuado con cirugía, radioterapia y quimioterapia los gliomas de bajo grado inclusive los de genotipo molecular más favorable (IDH mutado y codeleción 1p/19q) pueden progresar a gliomas de alto grado. Las tasas de supervivencia global y libre de progresión a los 5 años de estas lesiones según los estudios aleatorios oscilan entre el 58% y el 72% y entre el 37% y el 55% respectivamente.^{26,27} El diagnóstico radiológico incidental ocurre en el 3 al 10 % de los casos, la progresión radiológica puede preceder la progresión clínica. Los hallazgos radiológicos de malignidad pueden aparecer durante la fase de progresión clínica, por lo tanto, es de gran importancia

tener un seguimiento clínico y radiológico frecuente. El tiempo de transformación maligna difiere en gran medida entre pacientes y su predicción es un reto en la práctica clínica.²⁶

5.4 Métodos diagnósticos

Para el diagnóstico de los gliomas de bajo grado se debe tener en cuenta la histopatología, la inmunohistoquímica y la imagenología. Según la última clasificación de la OMS este tipo de tumores se clasifican en 3 subtipos, astrocitoma difuso IDH 1 o 2 mutado, astrocitoma difuso IDH nativo y oligodendroglioma IDH mutado con codeleción 1p/q19. Es necesaria la evaluación de la mutación IDH y la codeleción cromosomal 1p/19q para una clasificación y diagnóstico adecuado, dado el caso en que no sea posible el estudio molecular los gliomas difusos de bajo grado pueden clasificarse con base a la histopatología en oligodendroglioma no especificado y astrocitoma difuso no especificado.^{23,28,29} Esta subclasificación se caracteriza por mutaciones inactivadoras del gen p53 y la enzima remodeladora de cromatina ATRX. Los tumores que presentan estas dos mutaciones corresponden a astrocitomas, los oligodendrogliomas se caracterizan por mutaciones en la transcriptasa inversa de la telomerasa TERT y codeleción 1p/19q.²³

En cuanto a la imagenología, la resonancia magnética permite el estudio neurorradiológico de los gliomas de bajo grado, la ausencia de realce en la RM con gadolinio es característico de los gliomas difusos de bajo grado y un tercio de estos son gliomas de alto grado histológico.²⁶ La resonancia magnética convencional permite evaluar las características morfológicas de la lesión y su relación con estructuras circundantes.²⁸ Más del 95% de estos tumores están presentes en una localización supratentorial y aparecen como lesiones hipointensas en T1 sin captación de contraste en la mayoría de

los casos e hiperintensos en T2/FLAIR. El centro de la lesión suele localizarse en la sustancia blanca, aunque los oligodendrogliomas pueden infiltrarse o expandirse en la corteza.²⁹

Durante el seguimiento de estas lesiones la RM seriada con contraste puede identificar nuevas áreas de realce de contraste o cambios significativos en el tamaño del tumor, lo que sugiere una transformación maligna. Además, la medición del tamaño del tumor utilizando diámetros 2D-FLAIR o volumetría tridimensional FLAIR (3D-FLAIR) ha demostrado aumentar la precisión diagnóstica en el seguimiento de los LGG, siendo la tasa de crecimiento un predictor temprano de transformación maligna.²⁸

En la tomografía computarizada no contrastada el oligodendroglioma y el astrocitoma se observan como lesiones de baja densidad. Algunas características radiológicas típicas del oligodendroglioma son su ubicación cortical -subcortical, una intensidad heterogénea en las imágenes T2, un borde indefinido y las calcificaciones están presentes hasta en el 90% de los casos, siendo más visibles en la tomografía computarizada no contrastada. Los astrocitomas por su parte no suelen tener calcificaciones, no afectan la corteza, presentan una intensidad homogénea en las imágenes T2 y suelen tener un borde más definido.^{23,25}

5.5 Tratamiento

El tratamiento de los gliomas difusos al igual que con otros tumores del sistema nervioso requiere en primera instancia de su clasificación histológica seguida de un manejo multidisciplinario. El enfoque del tratamiento debe equilibrar el efecto antitumoral, las toxicidades tardías y la lesión neurocognitiva.¹⁵

El tratamiento de LGG sigue dependiendo de la resección máxima del tumor, la radiación y la quimioterapia citotóxica.²³ Se debe tener en cuenta la preferencia del paciente y factores pronósticos como la edad, el tamaño y localización del tumor para definir el tratamiento. El PET con fluoro etil tirosina podría ayudar a identificar lesiones con un comportamiento más agresivo.^{28,29}

Las resecciones amplias minimizan el riesgo de un mal diagnóstico debido a la naturaleza heterogénea de estos tumores.²⁹ En cuanto, a los resultados, no se dispone de evidencia clase I para escoger entre biopsia y resección quirúrgica.^{28,29}

El consenso general recomienda una resección amplia y segura cuando sea posible. En casos en los cuales solo una porción del tumor sea resecable un FET-PET puede ayudar a identificar las zonas más activas y agresivas del tumor ideales para biopsia o una resección parcial.³⁰

El objetivo principal de la intervención quirúrgica es preservar la integridad funcional con una resección tumoral máxima. Con respecto a la resección radical, las áreas críticas más importantes para preservar la calidad de vida y limitar el daño funcional postoperatorio son las áreas corticales elocuentes y las vías funcionales subcorticales.^{28,31}

5.5.1 *Tratamiento quirúrgico*

El tratamiento quirúrgico se enfoca en realizar el diagnóstico tisular, aliviar déficit focal y mejorar el control de las convulsiones, con el fin de promover una mejor calidad de vida, aumentar la sobrevida y la sobrevida libre de progresión.²⁵

Las guías recomiendan la resección quirúrgica sobre la observación para mejorar la supervivencia general de los pacientes con glioma difuso de bajo grado (Nivel III), sin embargo, la observación no tiene un impacto negativo en el rendimiento cognitivo y calidad de vida (Nivel II). La resección quirúrgica aumenta la probabilidad de un diagnóstico más preciso, tanto la resección total macroscópica (GTR) como la resección subtotal (STR) se recomienda por encima de la biopsia (nivel II) siempre y cuando sea seguro y factible para disminuir la frecuencia de progresión tumoral, teniendo en cuenta que la tasa de progresión aun realizada la GTR es bastante elevada. Sin embargo, el grado de resección genera un impacto importante en la supervivencia global.³¹

Los gliomas difusos grado II localizados en áreas elocuentes del cerebro, es decir en las áreas del cerebro implicadas en la función motora, sensibilidad, lenguaje, visión y memoria, representan más del 80% del total de los gliomas difusos grado II, el abordaje de este tipo de tumores aún es controversial debido al alto riesgo de secuelas. Sin embargo, gracias al desarrollo de técnicas que permiten mapear con precisión la función cerebral ha aumentado la seguridad de las intervenciones quirúrgicas de este tipo de tumores.^{31,32}

La técnica de mapeo por estimulación eléctrica intraoperatoria (EEI) consiste en la aplicación de un electrodo bipolar sobre el tejido cerebral, durante la intervención quirúrgica, el cual permite la localización, estudio y preservación de funciones simples (motor, sensitivo) y complejas (lenguaje, cálculo, memoria, entre otras.), así como la función de la corteza y de la sustancia blanca. Lo anterior aumenta el grado de resección tumoral y reduce las secuelas hasta en un 27% respecto a la cirugía convencional.³² Por otro lado el uso de resonancia magnética intraoperatoria se debe considerar como un método para aumentar la extensión de resección del tumor. (nivel III)³¹

La intervención quirúrgica permite citorreducción, pero no interviene la tasa de crecimiento de los gliomas difusos de bajo grado. La radioterapia y quimioterapia por su parte pueden disminuir temporalmente la curva de crecimiento del tumor.²⁶ El seguimiento postoperatorio debe realizarse en pacientes con resecciones quirúrgicas adecuadas sin factores pronóstico-negativos, pequeño volumen tumoral inicial, ausencia de déficit neurológico y presencia de marcadores moleculares de pronóstico favorable IDH mutado idealmente con codeleción 1p/19q. Estos pacientes necesitan seguimiento a largo plazo con RM seriadas.²⁹ La RM se aconseja dentro de las primeras 48 horas postoperatorias para evaluar la extensión de la resección lo cual hace parte de los factores de pronóstico más importantes.²⁸

5.5.2 *Quimioterapia*

Aunque la quimioterapia generalmente se utiliza en los gliomas de alto grado, su papel con o sin radioterapia en el tratamiento de los pacientes con LGG sigue siendo un tema de investigación. Dada su eficacia demostrada en la población de gliomas de alto grado, la temozolomida ha sido de especial interés.^{15,28,29} El estudio RTOG 9802 comparó la terapia con radioterapia exclusivamente y radioterapia

con régimen PCV (procarbazona, CCNU y vincristina) en pacientes con resección incompleta del tumor o pacientes de 40 años o mayores, mostrando que la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron radioterapia con régimen PCV.²⁸

Se recomienda quimioterapia (nivel III) como opción de tratamiento para posponer el uso de Radioterapia, para retardar el crecimiento tumoral y mejorar la progresión. supervivencia libre (SLP), supervivencia global (SG) y síntomas clínicos en pacientes adultos con recién diagnosticado LGG. Así mismo se recomienda quimioterapia (nivel III) como componente opcional solo o en combinación con radiación como terapia adyuvante inicial para todos los pacientes que no pueden someterse a una resección total macroscópica (RTG) de un LGG recién diagnosticado. Paciente con tumor residual 1 cm en Resonancia magnética postoperatoria, que presenta un diámetro de 4 cm o más mayores de 40 años deben considerarse como tratamiento adyuvante.^{15,28,29,31}

Información de la organización Europea para la investigación y tratamiento del cáncer documenta que la sobrevida libre de progresión después del tratamiento con temozolomida como terapia única fue similar al tratamiento con radioterapia sin quimioterapia. Aunque estos resultados tuvieron influencia por la clasificación molecular y los datos de supervivencia aun no son concluyentes, este hallazgo permite que se favorezca la temozolomida como terapia inicial en conjunto con radioterapia diferida, la temozolomida puede inducir cambios en el perfil molecular del tumor.^{15,33} Tras un descenso inicial de la tasa de crecimiento, la mayoría de los tumores retoman su crecimiento inicial al suspender la temozolomida lo cual puede sugerir quimioresistencia adquirida.²⁶

Por lo tanto, se puede considerar que la terapia con temozolomida es inferior a la radioquimioterapia que consiste en radioterapia en conjunto con temozolomida o procarbazona, lomustina y vincristina (PVC). Por ende, si se realiza tratamiento, es probable que la quimioterapia o la radioterapia solas se asocien con una supervivencia más corta en relación con la radioquimioterapia.²⁰

5.5.3 Radioterapia

Los pacientes con gliomas difusos de bajo grado no se benefician solamente de la intervención quirúrgica como terapia curativa. La radioterapia representa un tratamiento activo importante para mejorar y promover la expectativa de vida.²⁸

La dosis de radioterapia requerida es baja, aproximadamente 50 Gy, esto no compromete la supervivencia y brinda menor toxicidad. En el estudio 22845 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) sobre la eficacia a largo plazo de la radioterapia temprana y la radioterapia tardía se observó un aumento en la supervivencia libre de progresión, pero no un incremento de la supervivencia global tras la radioterapia temprana. EORTC 22485 documento supervivencia aproximada de 7.3 años sin importar si la radioterapia se inició en el momento del diagnóstico o en la etapa de progresión de la enfermedad. De esta manera, aplazar la radioterapia no compromete la supervivencia y puede ser beneficioso para algunos pacientes.¹⁵

En el estudio EORTC 22033-26033, en el que se aleatorizó a los pacientes de alto riesgo a temozolomida o radioterapia, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión. La calidad de vida relacionada con la salud fue similar para los pacientes tratados con

radioterapia estándar o con quimioterapia primaria.^{28,33,34} La radioterapia temprana post quirúrgica aumenta el periodo libre de progresión, pero no tiene efecto en la supervivencia global. La calidad de vida no se estudió y por lo tanto no es posible saber si el tiempo de progresión se relaciona con el deterioro clínico. La radioterapia podría ser aplazada en pacientes con gliomas de bajo grado clínicamente estables y bajo monitoreo y seguimiento estricto.³⁴

5.6 Pronóstico

El pronóstico de los pacientes con gliomas de bajo grado es muy variable. Por esta razón, se deben categorizar según el pronóstico con el fin de determinar el tratamiento más adecuado para cada paciente³⁵. Actualmente se han descrito métodos de predicción pronóstica. Estos incluyen la clasificación histológica, el grado del tumor, estado clínico e inmunohistoquímica.³⁵ El oligodendroglioma IDH mutado con codeleción 1p/19q tiene el mejor curso clínico y mejor pronóstico, en contraste, el astrocitoma difuso IDH nativo presenta el peor pronóstico clínico.^{23,28,29}

Los factores clínicos de pronóstico son la edad del paciente, tamaño del tumor, localización, estado general del paciente. La mutación de IDH se considera un factor pronóstico favorable, así mismo, el estado neurológico intacto habla de un factor positivo.²⁵ En contraste, los factores pronóstico-negativos más importantes descritos en la literatura incluyen edad avanzada, histología astrocítica, diámetro tumoral mayor a 4 cm, cruzamiento de la línea media, déficit neurológico, y un pobre estado general.^{25,26,29,36}

Pignatti et al, propusieron criterios clínicos para identificar pacientes con un pobre pronóstico. Estos criterios son edad mayor o igual a 40 años, histología astrocítica, diámetro preoperatorio del tumor

máximo de 6 cm, tumor que cruza la línea media y presencia de déficit neurológico prequirúrgico. Los pacientes con 3 o más de estos 5 criterios conforman un grupo de alto riesgo con una sobrevida global menor, comparados con aquellos pacientes que presentan de 0 a 2 de estos criterios^{25,26,29,36,37}

El score pronóstico de la EORTC permite identificar a los pacientes que están en riesgo de progresión y que por lo tanto requieren tratamiento, esta puntuación se deriva de dos grandes estudios aleatorios de la EORTC. En un análisis multivariado, la edad de 40 años o más, tumor astrocítico, tamaño de tumor mayor a 6 cm, tumor que cruza la línea media, déficit neurológico fueron identificados como factores pronósticos. Una puntuación de pronóstico favorable (bajo riesgo) (<dos factores presentes) se asoció con una mediana de supervivencia de 7,7 años [IC del 95%]. La presencia de tres a cinco factores pronósticos se asoció a una mediana de supervivencia de 3,2 años (IC del 95%).^{29,36}

Recientemente, esta puntuación se redefinió con base a los ensayos clínicos aleatorios de la EORTC y los Grupos Norteamericanos cooperantes. La sobrevida libre de progresión y la sobrevida global tuvieron una influencia negativa por la presencia de déficit neurológico de base, menor tiempo desde los primeros síntomas y tumor astrocítico mayor a 5 cm de diámetro. En esta población más homogénea y definida se determinaron tres grupos de riesgo: riesgo bajo, riesgo intermedio y riesgo alto.^{29,36}

El anticuerpo KI-67 ha demostrado ser clínicamente útil para determinar el comportamiento biológico de los tumores y se correlaciona adecuadamente con otros marcadores de proliferación, con la actividad mitótica y el grado histológico. Ki-67 es un antígeno nuclear que se expresa durante las fases

proliferativas del ciclo celular y no se expresa en las fases de reposo. El MIB-1 es anticuerpo monoclonal que reconoce a KI- 67 de esta manera solo permite identificar las células en división activa.³⁵

La medición del anticuerpo MB-1 a KI-67 es el mejor predictor de sobrevida en comparación con marcadores de proliferación como el antígeno nuclear de proliferación celular y bromodesoxiuridina. El índice de KI-67 es un indicador del porcentaje de replicación celular en un tumor, por lo tanto, un índice de KI-67 alto indica un tumor de naturaleza más proliferativa.³⁵ Se reporta que el índice de KI-67 de 7.5% en astrocitomas está asociado con un grado histológico alto y una menor tasa de sobrevida (p 0.001). Así mismo, este es un mejor indicador de pronóstico incluso mejor que el grado histológico. Esto puede deberse a que esta molécula se expresa durante la mayor parte del ciclo celular permitiendo así la detección de un mayor porcentaje de células proliferativas.³⁵

5.7 Desenlace y evaluación neurológica

Los tumores primarios del cerebro representan una de las enfermedades más discapacitantes y letales que existen. Los gliomas representan el 27% de todos los tumores y 80% de todos los tumores malignos, el glioblastoma representa el 55,1% de los gliomas y en conjunto con el astrocitoma estas lesiones son el 75% de todos los gliomas.³⁸

El tratamiento de estos tumores está asociado a un deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Estudios clínicos han documentado, por ejemplo, que la radioterapia prolonga el tiempo libre de recurrencia, pero también deteriora el estado cognitivo y funcional del paciente.³⁸ Evaluar y caracterizar el estado neurológico de un paciente con un tumor cerebral se basa en el estudio de síntomas, calidad de vida y estado funcional general asociado a un test neurocognitivo y examinación neurológica.³⁹

La escala de Karnofsky permite evaluar la calidad de vida y el estado funcional del paciente con cáncer.³⁹ Esta valora el estado funcional del paciente con una puntuación de 11 puntos desde bienestar total (100%) hasta muerte (0%) disminuyendo 10 puntos en cada nivel. Teniendo en cuenta los resultados de la evaluación esta escala divide los pacientes en tres grupos, el grupo A corresponde a pacientes independientes con capacidad para realizar actividades diarias (100 - 80%) , el grupo B incluye a los pacientes que puede realizar actividades con ayuda (70-50%)y en el grupo C (menos del 40%) incluye los pacientes que requieren asistencia continua.⁴⁰

En el 2017 se desarrolló la escala de evaluación neurológica en neuro oncología NANO con el fin de valorar de manera más objetiva los pacientes incluyendo en ella las manifestaciones neurológicas y el pronóstico asociado.³⁹ Su objetivo principal es definir los parámetros clínicos de respuesta y progresión asociados a la actividad tumoral en pacientes neuro oncológicos basándose en la examinación clínica neurológica realizada por un médico.³⁹

La escala NANO tiene 9 dominios principales de función neurológica que valoran de manera relevante pacientes con tumores supratentoriales, infratentoriales y tumores del tallo cerebral. Esto incluye evaluación de la marcha y ataxia de los miembros inferiores, fuerza, ataxia de miembros superiores, sensibilidad, campos visuales, fuerza facial, lenguaje, estado de conciencia y comportamiento. Para obtener la puntuación, cada dominio se divide en 3 o 4 niveles de funcionalidad con puntajes basado en medidas cuantificables. Los niveles de funcionalidad de cada dominio oscilan entre 0 a 2 puntos o 0 a 3

puntos en donde un puntaje de 0 indica funcionalidad normal y los puntajes más altos indican el nivel más severo del dominio.³⁹

Estas escalas de capacidad funcional son de gran utilidad para evaluar el estado funcional del paciente antes del tratamiento y analizar su sobrevida global. Se encontró que el estado funcional estimado por la escala NANO estaba significativamente asociado con la sobrevida global y mostró ser un método más apropiado para el pronóstico predictivo del glioblastoma durante la etapa diagnóstica y la progresión de la enfermedad.^{38,39}

Una alta puntuación inicial en la KS y una puntuación inicial baja en la escala NANO puede significar 4 a 5 veces más probabilidad de un resultado favorable 2 meses después de la cirugía. Este hallazgo determina la importancia de aplicar estas escalas al ingreso para predecir el resultado favorable. la escala de Karnofsky prequirúrgica puede ser un predictor de mejor calidad de vida 2 meses después de la cirugía y la escala NANO prequirúrgica puede predecir la mejoría del déficit neurológico 2 meses después de la cirugía.³⁸

6 Metodología

6.1 Diseño

Estudio retrospectivo observacional descriptivo/ analítico. Cohorte histórica.

6.2 Método de recopilación de datos

Con previo acceso autorizado por comité de ética de la Fundación Cardio Infantil, se realiza revisión de historias clínicas de pacientes adultos con glioma de bajo grado que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos

6.3 Paciente

Adultos con glioma difuso de bajo grado tratados en la Fundación Cardio Infantil que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

6.4 Población y muestra

Estudio y revisión de historias clínicas de aproximadamente 122 pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado operados y tratados en la fundación cardio infantil.

6.5 Intervención

Identificar los factores más prevalentes relacionados con sobrevida general, sobrevida libre de progresión y desenlace neurológico.

6.6 Tiempo

Enero de 2006 a 31 de diciembre de 2020

6.7 Criterios de selección

6.7.1 Criterios de inclusión

Pacientes adultos con diagnóstico histopatológico confirmado de gliomas de bajo grado, que hayan recibido tratamiento quirúrgico, quimioterapia y/o radioterapia entre el periodo del 1/enero/2006 hasta el 31/diciembre/ 2020.

6.7.2 Criterios de exclusión

Pacientes con información no disponible.

Pacientes con seguimiento menor a 1 mes.

Pacientes con causa de muerte no asociada a la patología oncológica.

Pacientes con otro tipo de cáncer asociado.

7 Recolección de los datos

Estudio y revisión de historias clínicas de 122 pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado.

Tabla 2. Tabla de variables y recolección de datos

Nombre	Definición Conceptual de la variable	Definición operacional del indicador	Escala de medición
<i>Sexo</i>	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre.	Se asigna según la identificación del paciente	Variable cualitativa, dicotómica. En masculino y femenino
<i>Edad</i>	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo.	Día del último cumpleaños.	Continúa, por años
<i>Síntoma cardinal</i>	Manifestación clínica más pre que refiere el paciente Valente	se asigna según lo que el paciente refiere	variable cualitativa nominal
<i>Tipo Histológico</i>	Identificación del tumor según los criterios de la OMS por sus características microscópicas	Subtipos histológicos de Gliomas según los criterios de la OMS	Cualitativa nominal politómica: Astrocitoma, Oligodendroglioma

<i>Índice de Ki 67</i>	Antígeno de proliferación utilizado como un marcador predictor de sobrevida	porcentaje de replicación celular en un tumor: porcentaje alto y porcentaje bajo	Variable cuantitativa continua medida en porcentaje
<i>Localización del Tumor</i>	La presencia de la mayor parte del volumen tumoral en uno de los 5 lóbulos del cerebro	La presencia de la mayor parte del volumen tumoral en uno de los 5 lóbulos del cerebro	Cualitativa nominal: Frontal, Temporal, Parietal, Occipital, Insular
<i>Lateralidad del Tumor</i>	Localización del tumor según el hemisferio cerebral comprometido	Localización del tumor según el hemisferio cerebral comprometido	Cualitativa nominal: Derecho o Izquierdo
<i>Volumen Tumoral</i>	Variable cuantitativa que hace referencia al tamaño del tumor	Según las dimensiones del tumor se logra cuantificar el volumen total	Variable cuantitativa, continua: se mide en centímetros cúbicos
<i>Tratamiento recibido</i>	Es la descripción del tratamiento recibido si fue quirúrgico o no quirúrgico	Se basa en el tratamiento recibido por el paciente: quirúrgico o no quirúrgico.	Variable cualitativa nominal
<i>Extensión de la resección</i>	porcentaje de lesión resecada en el hemisferio cerebral	Resección total: 99% Resección casi total: 95% Resección subtotal: 70-95%	Variable cuantitativa medida en porcentaje

		Biopsia < 75%	
<i>Terapia coadyuvante recibida radioterapia</i>	hace referencia a el tratamiento radioterápico recibido en caso de haberlo recibido.	Si recibió radioterapia No recibió radioterapia	variable cualitativa nominal
<i>Terapia coadyuvante recibida quimioterapia</i>	hace referencia a el tratamiento quimioterapéutico recibido en caso de haberlo recibido.	Si quimioterapia No quimioterapia	variable cualitativa nominal
<i>Terapia coadyuvante combinada quimioterapia y radioterapia</i>	Hace referencia al paciente que recibió radio y quimioterapia simultáneamente o combinada	Recibió radio y quimioterapia	variable cualitativa nominal
<i>Estado prequirúrgico</i>	Estado neurológico establecido por examen clínico y escala NANO	Glasgow 15 Glasgow < 15	
<i>Estado postquirúrgico inmediato</i>	Estado neurológico establecido por examen clínico y escala NANO	Historia clínica con examen clínico y síntomas focales o generales: examen clínico neurológico.	Variable cuantitativa

<i>Desenlace neurológico</i>	Evaluación del estado neurológico y calidad de vida medido con Escala de Karnofsky	Historia clínica con examen clínico y examen neurológico además de datos del control postquirúrgico en 1 mes	síntomas focales o generales: examen clínico neurológico.
----------------------------------	--	--	---

8 Plan de análisis

Para describir el tamaño, localización, tipo histológico, KI 67, síntoma cardinal y síntomas más frecuentes en la población de estudio, se utilizará estadística descriptiva, en el caso del tamaño, se presentarán los datos con mediana y rango Inter cuartil; para las demás variables se presentarán los valores absolutos y relativos. En cuanto al tratamiento recibido por la población de estudio será presentado con valores absolutos y relativos.

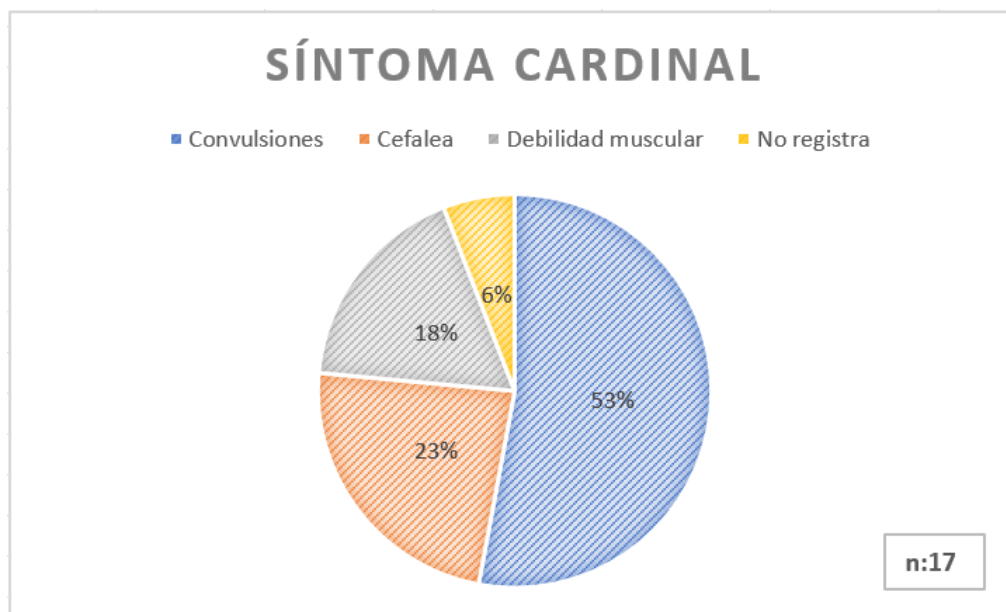
Se explorará la relación entre las características del glioma (localización, Ki67, tamaño, tipo histológico, síntoma cardinal y síntomas asociados) y el tipo de tratamiento recibido (Solo quirúrgico y quirúrgico más terapia adyuvante) con una prueba de chi cuadrado en las comparaciones cualitativas y una prueba de Mann Whitney en las cuantitativas.

Por último, la estimación de sobrevida se realizará con una curva de Kaplan Meier para sobrevida general y se considerarán subgrupos de análisis según el tipo de tratamiento, el tipo histológico del glioma y la progresión. La probabilidad de supervivencia puede estimarse de forma no paramétrica a partir de los tiempos de supervivencia observados, tanto censurados como no censurados, utilizando el KM, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento y la presentación de los eventos.

9 Resultados

Se realiza revisión de ciento veintidós historias clínicas (122) correspondientes a la base de datos de pacientes con diagnóstico de gliomas de bajo grado operados por el departamento de neurocirugía de la Fundación Cardioinfantil en Bogotá, Colombia, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2020. De la anterior revisión se encontró que solo 17 pacientes contaban con un diagnóstico histopatológico confirmado de glioma de bajo grado WHO II, criterio de inclusión planteado para el presente estudio. Pese a que el tamaño de la muestra obtenido no fue el esperado, se decide realizar el análisis de estos datos encontrando lo siguientes:

9.1 Sintoma Cardinal

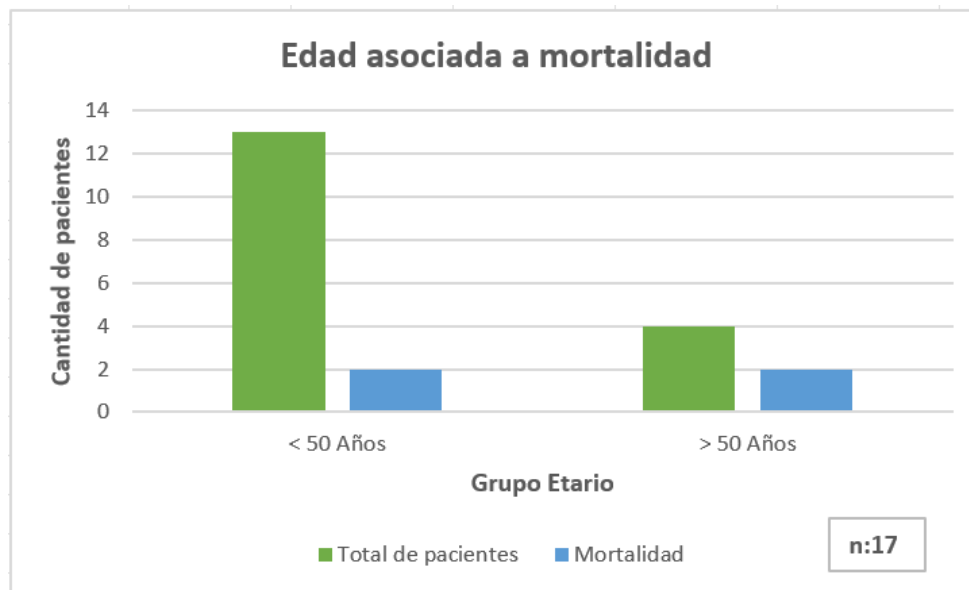


Grafica 1. Síntoma Cardinal.

Fuente: Elaboración propia

La siguiente gráfica nos muestra, que de los 17 pacientes analizados (100%), el 53% presentaron como síntoma cardinal las convulsiones, seguido de un 23 % que presentaron cefalea, un 18% debilidad muscular y un 6% no contaban con dicha información en la historia clínica.

9.2 Edad asociada a mortalidad

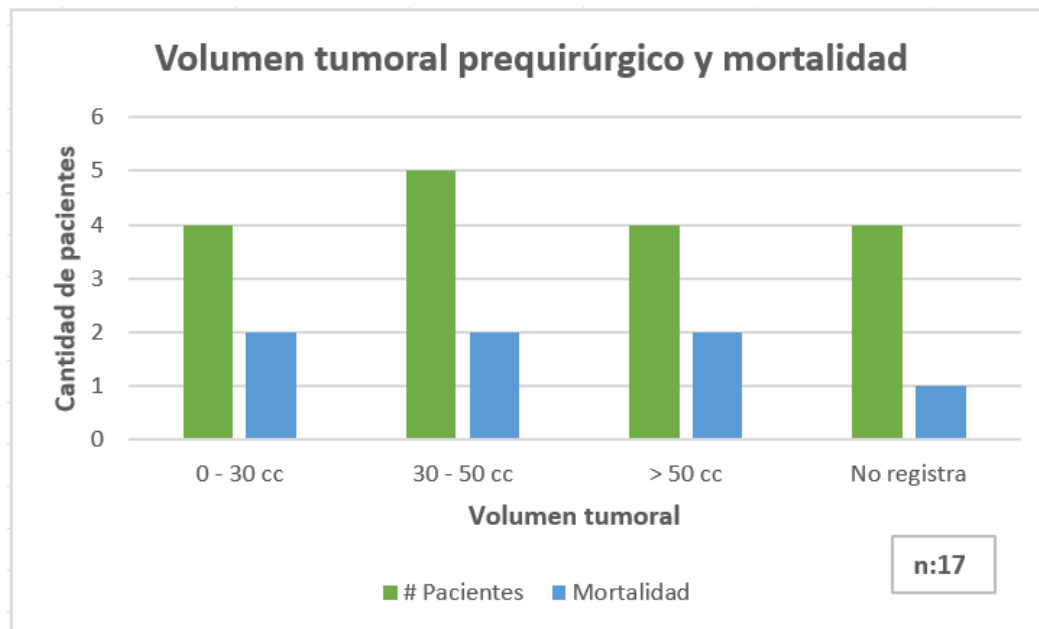


Grafica 2. Edad asociada a mortalidad.

Fuente: Elaboración propia

Para el analisis de estas variables se plantearon 2 grupos de estudio. Pacientes con diagnostico histopatologico de gliomas de bajo grado menores de 50 años, pero mayores de 18 teniendo en cuenta que nuestra poblacion objeto es solo adultos y pacientes con diagnostico histopatologico de gliomas difuso de bajo grado menores de 50 años. Encontrandose que 13 pacientes pertenecian al prumer grupo planteado y 4 al segundo, con una mortalidda de 2 pacientes para cada grupo.

9.3 Volumen tumoral prequirúrgico asociado a mortalidad

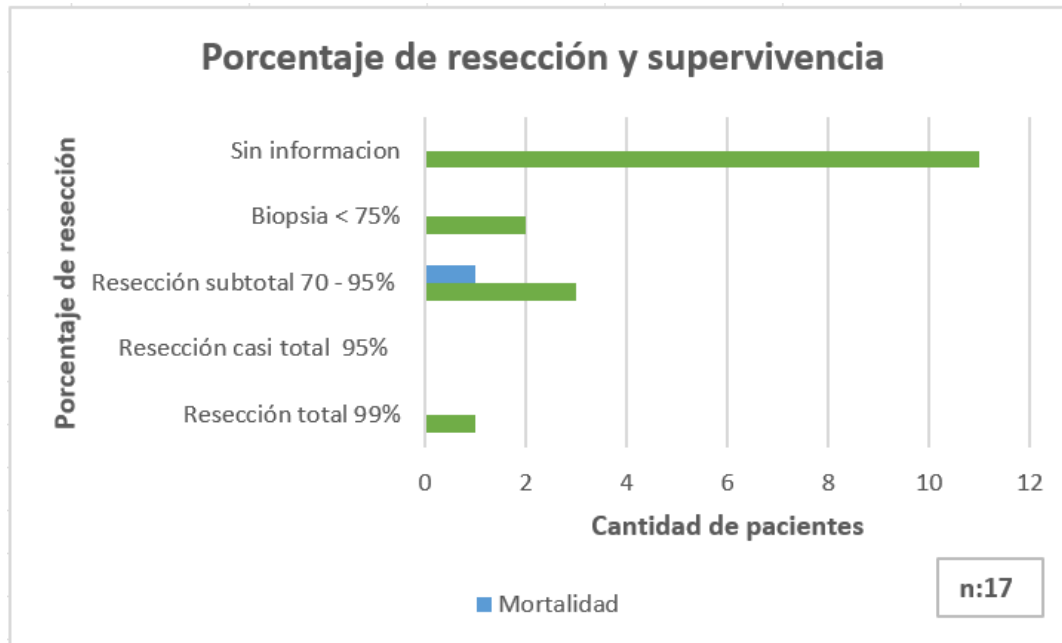


Grafica 3. Volumen tumoral prequirúrgico y mortalidad.

Fuente: Elaboración propia

Para este análisis se categorizó la muestra obtenida en 4 grupos como se muestra en la grafica 3. Encontrándose que 4 pacientes presentaron un volumen tumoral prequirúrgico entre 0-3cc, con una mortalidad de 2 pacientes para este grupo. Por otro lado 5 pacientes presentaron un volumen tumoral prequirúrgico entre 30-50cc, con una mortalidad igual de 2 pacientes para este grupo. Y 4 pacientes presentaron un volumen tumoral prequirúrgico mayor a 50cc, con una mortalidad igual a la de los grupos anteriores de 2 pacientes. El restante de pacientes no contaban con esta información en la historia clínica ni con el reporte de las neuroimágenes prequirúrgicas que documentaran dicho volumen.

9.4 Porcentaje de resección asociado a supervivencia



Grafica 4. Porcentaje de resección y supervivencia.

Fuente: Elaboración propia

En cuanto al porcentaje de resección asociado a supervivencia se plantearon 5 grupos de acuerdo con la literatura revisada establecidos como se muestra en la grafica 4. Encontrándose que, de los 17 pacientes analizados, 11 pacientes no contaban con dicha información disponible en la historia clínica ni con las neuroimágenes pre y postquirúrgicas que nos permitieran calcular el % de la resección. De los pacientes restantes a 2 se les realizo toma de biopsia, 3 pacientes tuvieron una resección subtotal y 1 paciente una resección total, respecto a la resección casi total no se practicó en ningún paciente y solo se presentó mortalidad de 1 paciente en quienes se les realizo resección subtotal.

10 Discusión

Teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra obtenido fue muy pequeño, no fue posible aplicar de manera correcta las pruebas estadísticas planteadas para el presente estudio por lo cual los resultados obtenidos no permiten realizar un análisis conclusivo que se pueda poner en contraste con la literatura revisada.

10.1 *Limitaciones*

Durante el desarrollo de esta investigación se presentaron diferentes restricciones, que limitaron los resultados, siendo la principal el tamaño de la muestra, la cual se vio afectada por la carencia de datos reportados en la historia clínica. De los 122 pacientes revisados (100%), solo 17 pacientes es decir el 13.9% contaban con el reporte de patología que confirmaba el diagnóstico histopatológico de gliomas de bajo grado, siendo este nuestro criterio de inclusión planteado para el presente estudio. Así mismo al hacer la recolección de datos de esos 17 pacientes teniendo en cuenta las variables planteadas, muchos de estos datos no se encontraban reportados en la historia clínica y no era posible establecer contacto con los pacientes dando cumplimiento a lo aprobado por el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil.

Por las razones mencionadas anteriormente, el presente estudio se toma como un estudio piloto, y se hace necesario continuar con el mismo, con el fin de ampliar la muestra y de esta manera dar respuesta a los objetivos planteados.

10.2 *Recomendaciones*

Ampliar el presente estudio por un periodo de tiempo más largo, realizando los ajustes necesarios para el desarrollo de un estudio de carácter prospectivo, así mismo se plantea presentar el protocolo a otras instituciones con el fin de realizar un estudio multicéntrico. Lo anterior con el objeto de ampliar la muestra y poder contar con las herramientas necesarias que nos permitan aplicar de manera correcta las pruebas estadísticas planteadas para el presente estudio y de esta manera contar con resultados conclusivos que nos permitan alcanzar los objetivos de este.

11 Referencias bibliográficas

1. Ocampo Navia MI, Gómez Vega JC, Feo Lee OH. Epidemiología y caracterización general de los tumores cerebrales primarios en el adulto. *Universitas Médica*. 2018;60(1).
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
3. Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro Oncol*. 2016;18:v1–75.
4. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin* [Internet]. 2016;34(4):981–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.014>
5. Rapalino O, Batchelor T, González RG. Intra-axial brain tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:253–74.
6. Robin AM, Lee I, Kalkanis SN. Reoperation for R e c u r r e n t G l i o b l a s t o m a Multiforme Glioblastoma multiforme Resection Recurrence Reoperation Extent of resection Survival. *Neurosurgery Clinics of NA* [Internet]. 2017;28(3):407–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nec.2017.02.007>
7. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington De González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: A systematic review. Vol. 14, *Neuro-Oncology*. 2012.
8. Cardis E, Deltour I, Vrijheid M, Combalot E, Moissonnier M, Tardy H, et al. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: Results of the INTERPHONE international case-control study. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3).
9. Carlberg M, Hardell L. Evaluation of Mobile Phone and Cordless Phone Use and Glioma Risk Using the Bradford Hill Viewpoints from 1965 on Association or Causation. Vol. 2017, *BioMed Research International*. 2017.

10. Morgan LL, Miller AB, Sasco A, Davis DL. Mobile phone radiation causes brain tumors and should be classified as a probable human carcinogen (2A) (Review). Vol. 46, International Journal of Oncology. 2015.
11. Lapointe S, Perry A, Butowski NA. Primary brain tumours in adults. Vol. 392, The Lancet. 2018.
12. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. Am J Epidemiol. 1997;145(7).
13. Brossier NM, Gutmann DH. Improving outcomes for neurofibromatosis 1-associated brain tumors. Vol. 15, Expert Review of Anticancer Therapy. 2015.
14. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: A state of the science review. Neuro Oncol. 2014;16(7):896–913.
15. Donovan LE, Lassman AB. Chemotherapy Treatment and Trials in Low-Grade Gliomas. Neurosurg Clin N Am. 2019;30(1):103–9.
16. Páez-rodríguez AM, Burbano-erazo NM, Merchancano-delgado CL, Erazo-bravo NJ, Muñoz-bolaños AB. Caracterización de los tumores cerebrales en un Hospital Universitario de Pereira , Colombia : un estudio retrospectivo. 2013;19(6):120–5.
17. Aspects C. Aspectos clínicos y demora para el diagnóstico en niños con tumores del sistema nervioso central en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia. 2011;57(9):127–34.
18. Dong X, Noorbakhsh A, Hirshman BR, Zhou T, Tang JA, Chang DC, et al. Survival trends of grade I, II, and III astrocytoma patients and associated clinical practice patterns between 1999 and 2010: A SEER-based analysis. Neurooncol Pract. 2014;3(1):29–38.
19. Sinning M. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES CEREBRALES. Revista Médica Clínica Las Condes. 2017;28(3):339–42.

20. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling A Von, Figarella D, Webster B, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803–20.
21. M. Kabel A, Modais K, Salim A, Ahmad R, Ahmad A, A. Alnumari K. Astrocytoma: Insights into Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Management. *Journal of Cancer Research and Treatment.* 2018;6(3):70–3.
22. Ordo A, Ga JG. Síndrome meníngeo como primera manifestación de astrocitoma con diferenciación gemistocítica , reporte de caso. 2018;22(4):157–61.
23. Bready D, Placantonakis DG. Molecular Pathogenesis of Low-Grade Glioma. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(1):17–25.
24. Cahill DP, Sloan AE, Nahed B V., Aldape KD, Louis DN, Ryken TC, et al. The role of neuropathology in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2015;125(3):531–49.
25. van den Bent MJ, Chang SM. Grade II and III Oligodendroglioma and Astrocytoma. *Neurol Clin [Internet].* 2018;36(3):467–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2018.04.005>
26. Smits A, Jakola AS. Clinical Presentation, Natural History, and Prognosis of Diffuse Low-Grade Gliomas. *Neurosurg Clin N Am [Internet].* 2019;30(1):35–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.08.002>
27. Murphy ES, Leyrer CM, Parsons M, Suh JH, Chao ST, Yu JS, et al. Risk Factors for Malignant Transformation of Low-Grade Glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet].* 2018;100(4):965–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.258>
28. Lombardi G, Barresi V, Castellano A, Tabouret E, Pasqualetti F, Salvalaggio A, et al. Clinical Management of Diffuse Low-Grade Gliomas. 2020;1–25.

29. Hottinger AF, Hegi ME, Baumert BG. Current management of low-grade gliomas. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(6):782–8.
30. Dunet V, Pomoni A, Hottinger A, Nicod-Lalonde M, Prior JO. Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET for the diagnosis and grading of brain tumors: Systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2016;18(3):426–34.
31. Aghi MK, Nahed B V., Sloan AE, Ryken TC, Kalkanis SN, Olson JJ. The role of surgery in the management of patients with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol*. 2015;125(3):503–30.
32. Martino J, Gómez E, Marco E, Lucas D, Martínez M, Ocon R, et al. Controversias en el tratamiento de los gliomas OMS grado II localizados en áreas elocuentes : revisión de la bibliografía reciente. 2012;23(2):70–8.
33. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, von Deimling A, Gorlia T, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma: A randomized phase III Intergroup study by EORTC/NCIC-CTG/TROG/MRC-CTU (EORTC 22033-26033). *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1521–32.
34. Szwarc D, Noël G, Bendt M j Van Den, Afra D, Hassel M Ben, Schraub S, et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Cancer/Radiothérapie*. 2006;10(4):216–7.
35. Fisher BJ, Naumova E, Leighton CC, Naumov GN, Kerkviet N, Fortin D, et al. Ki-67: A prognostic factor for low-grade glioma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(4):996–1001.
36. Gorlia T, Wu W, Wang M, Baumert BG, Mehta M, Buckner JC, et al. New validated prognostic models and prognostic calculators in patients with low-grade gliomas. 2013;15(11):1568–79.
37. Pignatti BF, Bent M Van Den, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Cerebral Low-Grade Glioma. 2015;20(8):2076–84.

38. Gunawan PY, Islam A, July J, Patellongi I, Nasrum M, Aninditha T. Karnofsky Performance Scale and Neurological Assessment of Neuro-Oncology Scale as Early Predictor in Glioma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020;21(11):3387–92.
39. Nayak L, Deangelis LM, Brandes AA, Peereboom DM, Galanis E, Lin NU, et al. The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: A tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol*. 2017;19(5):625–35.
40. Yildiz Çeltek N, Süren M, Demir O, Okan İ. Karnofsky performance scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients. *Turk J Med Sci*. 2019;49(3):894–8.

Anexo 1. Base de datos

Base de datos de pacientes operados por el departamento de neurocirugía de la Fundación Cardioinfantil en Bogotá, Colombia, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2020

[illegible]

Anexo 2. Ki67

CUANTIFICACIÓN DE Ki67		
Etiquetas de fila	Cuenta de Identificación	% Ki67
1%	4	24%
2%	3	18%
3%	1	6%
5%	3	18%
NO REGISTRA	6	35%
Total general	17	100%

Anexo 3. Mortalidad y tamaño tumoral

Porcentaje de Mortalidad Por Tamaño				
Cuenta de Identificación	Etiquetas de columna			
Rango Tamaño	NO	SI	% MORTALIDAD	% SOBREVIDA
>50	3	1	25%	75%
30 - 50	4	1	20%	80%
0 - 30	3	4	57%	43%
Total general	10	6	38%	63%

Anexo 4. Sobrevida por Ki67

Porcentaje de sobrevida por Ki67				
Cuenta de Identificación	Etiquetas de columna			
Etiquetas de fila	NO	SI	% MORTALIDAD	% SOBREVIDA
1%	1	3	75%	25%
2%	2	1	33%	67%
5%	2	1	33%	67%
3%		1	100%	0%
Total general	5	6	55%	45%